

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003年6月5日 (05.06.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/045923 A1(51) 国際特許分類⁷: C07D 237/20, 239/48, 239/50, 251/18,
251/52, A61K 31/50, 31/505, 31/53, A61P 25/28, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/12265

(22) 国際出願日: 2002年11月25日 (25.11.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2001-361847
2001年11月28日 (28.11.2001) JP
特願 2002-192777 2002年7月2日 (02.07.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三共株式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 目黒 正規 (MEGURO, Masaki) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 尾田 富一郎 (ODA, Tomiichiro) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 中神 康裕 (NAKAGAMI, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 丸本 真志 (MARU-MOTO, Shinji) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 小山和

男 (KOYAMA, Kazuo) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 金子 勲 (KANEKO, Isao) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 大野 彰夫, 外 (OHNO, Akio et al.); 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

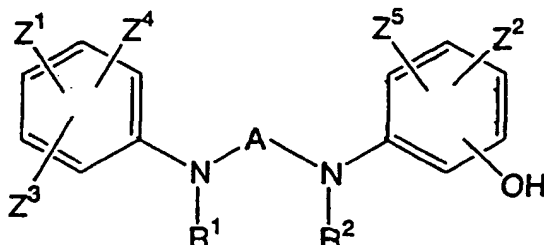
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PREVENTIVES OR REMEDIES FOR ALZHEIMER'S DISEASE OR AMYLOID PROTEIN FIBROSIS INHIBITORS CONTAINING NITROGEN-CONTAINING HETEROARYL COMPOUNDS

(54) 発明の名称: 含窒素芳香複素環化合物を含有するアルツハイマー病の予防薬若しくは治療薬又はアミロイド蛋白線維化抑制剤



(I)

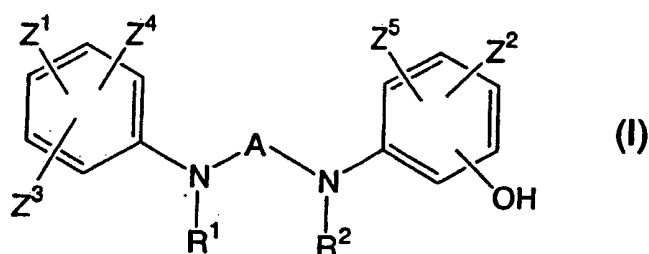
and Z² represent each H, alkyl, alkoxy, haloalkyl or halogeno; Z³ represents alkoxy, SH, alkylthio, NH₂, mono- or dialkylamino, OH or halogeno; Z⁴ and Z⁵ represent each H or halogeno; and A represents 4,6-pyrimidine-1,3-diyl, 1,3,5-triazine-2,6-diyl, etc.(57) Abstract: Preventives or remedies for Alzheimer's disease or amyloid protein fibrosis inhibitors containing, as the active ingredient, compounds having the following general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof; and nitrogen-containing heteroaryl derivatives having specific substituents, which are useful as preventives or remedies for Alzheimer's disease or amyloid protein fibrosis inhibitors, or pharmacologically acceptable salts thereof: (I) wherein R¹ and R² represent each H or alkyl; Z¹

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、下記一般式 (I) を有する化合物又はその薬理学上許容される塩を有効成分として含有する、アルツハイマー病の予防薬若しくは治療薬又はアミロイド蛋白線維化抑制剤ならびにアルツハイマー病の予防薬若しくは治療薬又はアミロイド蛋白線維化抑制剤として有用な特定された置換基を有する含窒素芳香複素環誘導体またはその薬理学上許容される塩に関する：



(式中、 R^1 , R^2 : H、アルキル； Z^1 , Z^2 : H、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ハロゲン； Z^3 : アルコキシ、SH、アルキルチオ、 NH_2 、モノーもしくはジ-アルキルアミノ、OH、ハロゲン； Z^4 , Z^5 : H、ハロゲン；A: 4, 6-ピリミジン-1, 3-ジイル、1, 3, 5-トリアジン-2, 6-ジイル等)。

明 細 書

含窒素芳香複素環化合物を含有するアルツハイマー病の
予防薬若しくは治療薬又はアミロイド蛋白線維化抑制剤

〔技術分野〕

本発明は、含窒素芳香複素環化合物またはその薬理学上許容される塩の少なくとも一つを有効成分として含有するアルツハイマー病の予防薬若しくは治療薬又アミロイド蛋白線維化抑制剤に関する。

また、本発明は、アルツハイマー病の予防薬若しくは治療薬又はアミロイド蛋白線維化抑制剤として有用な特定された置換基を有する含窒素芳香複素環誘導体に関する。

〔背景技術〕

β アミロイド蛋白（以下、 $A\beta$ と記す）は、アルツハイマー病患者の脳に顕著に存在する老人斑の主要構成成分であり、39乃至43アミノ酸からなる不溶性のペプチドであり、 β アミロイド蛋白前駆体蛋白より酵素的に切断されて生成する。

最近のアルツハイマー病患者脳の詳細な病理研究から、痴呆症状発症の過程としては、まず患者脳内に $A\beta$ が蓄積し、それが引き金になり老人斑が形成され、その後十数年経てから、神経原線維変化ついで神経細胞変性脱落が起こることが報告されている[Ann. Rev. Neurosci., vol.12, 463 (1989)]。

さらに、40個のアミノ酸からなる $A\beta$ ($A\beta$ 1-40) 及びその活性中心部分ペプチド ($A\beta$ 25-35) が、in vitro の実験系でラット初代海馬神経細胞を変性・壊死させ、細胞のMTT [3- (4,5-dimethylthiazole-2-yl) -2,5-diphenyl tetrazolium bromide]還元能を特異的に低下させることが報告されている[それぞれ Science, vol.250, 279 (1990)、J. Neurochem., vol.65, 2585(1995)]。

$A\beta$ によりMTT還元能が低下する細胞としては、例えば、ラット胎児海馬神経細胞、PC12細胞、HeLa細胞等が挙げられる。したがってこれらの細胞において $A\beta$ によるMTT還元能低下抑制活性を測定することにより、 A

β の神経細胞に対する障害作用を抑制する物質を探索することが可能である。

一方、長期増強 (long-term potentiation: 以下、LTPと記す) とは、海馬の神経線維を短時間高頻度で電気刺激することによって、シナプスの反応強度が長期間にわたって増強する現象で、記憶学習のモデルであると考えられている。海馬切片において、 $A\beta$ は、LTPに対し障害作用を有することが報告されている [J. Neurosci. Res. vol.60, 65 (2000)、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. vol.95, 6448 (1998)等]。更に、 $A\beta$ を過剰発現させたトランスジェニックマウスにおいても、海馬でのLTPが正常マウスと比較して抑制されており、学習行動実験において記憶学習能力が低下していることが報告されている [Science, vol.274, 99 (1996)]。

したがって、海馬において $A\beta$ によるLTP障害を抑制する物質を探索することで、 $A\beta$ による記憶障害を軽減する物質を探索することが可能である。

$A\beta$ は少なくともアルツハイマー病発症の原因の一つであると考えられることから、 $A\beta$ により誘起される神経細胞に対する障害作用を抑制させる物質は、アルツハイマー病に対する予防剤又は治療剤として有効である。

$A\beta$ による、神経細胞毒性を抑制する化合物としては、これまで、例えば、リファンピシン [Biochem. Biophys. Res. Commun., vol.204, 76 (1994)]、コンゴレッド [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol.91, 12243 (1994)]、AZ 36041 [Biol. Pharm. Bull., vol.18, 1750 (1995)]等が知られている。

$A\beta$ による、海馬におけるLTP障害を抑制する化合物には(一) -huperzine A [Neurosci. Lett. vol.275 (3) : 187-190 (1999)]などが報告されている。

一方、特徴的な線維構造をとって重合したアミロイド蛋白が種々の臓器、組織の細胞外に沈着することを特徴とする疾病は、アミロイドーシスと総称される。かかるアミロイドを構成する蛋白質として、例えば、アルツハイマー病において脳に沈着する $A\beta$ 、2型糖尿病において膵臓に沈着するアミリン、家族性アミロイドニューロパチーにおいて末梢神経に沈着する血清プレアルブミン (トランスサイレチン)、原発性および多発性骨髄腫に伴うアミロイドーシスの場合の免疫グロブリン軽鎖由来AL蛋白、続発性アミロイドーシスの場合のAA蛋白などがある [例えば、Sipe, J.D. Annu. Rev. Biochem., vol.61, 947-97 (1992)など参照]。

アミロイド蛋白は、線維化の過程で、 β シート構造をとることが、多くのアミロイド蛋白の共通する特徴として知られている [例えば、Sipe, J. D. Annu. Rev. Biochem., vol 61, 947-97 (1992) など参照]。

A β は代表的なアミロイド蛋白であり、アルツハイマー病患者の脳内で蓄積し、老人斑を形成し、老人斑中で β シート構造をとり線維化（フィブリル化）しており、チオフラビンやコンゴーレッドなどの線維構造を認識する色素により特異的に染色されることが知られている。さらに、A β は、 β シート構造をとり線維化することによって培養神経細胞に対して毒性を示すことが知られている [Pike, C. J. et. al. J. Neurosci., vol. 13, 1676-1687 (1993)]。

2型糖尿病において膵臓に沈着するアミロイド蛋白の主要構成成分であるアミリンも、 β シート構造をとり線維化し、膵 β 細胞に対して毒性を示すことが知られている [Lorenzo, A. et. Al. Nature, vol. 368, 756-760 (1994)]。

A β とアミリンなどのアミロイド蛋白は、ともに β シート構造をとって線維化し、細胞のMTT還元能を低下させて細胞毒性を示すことが報告されている。したがってA β やアミリンをはじめこれらアミロイド蛋白の線維化を抑制する化合物は、その細胞に対する毒性を抑制すると考えられている。さらに、その細胞毒性発現の機構が、いくつかのアミロイド蛋白で共通していることから、あるアミロイド蛋白の細胞毒性を抑制し、線維化を抑制する薬剤は、他のアミロイド蛋白の細胞毒性を抑制し線維化を抑制しうると考えられる。

アミロイド蛋白の線維化が抑制されることにより、アルツハイマー病、2型糖尿病のほか、例えば免疫グロブリン性アミロイドーシス、反応性アミロイドーシス、家族性アミロイドーシス、透析関連アミロイドーシス、老人性アミロイドーシス、脳血管アミロイドーシス、遺伝性アミロイド性脳出血、クロイツフェルト・ヤコブ病、牛海綿状脳症、スクレピー、甲状腺髄様癌、インスリノーマ、限局性心房性アミロイド、皮膚アミロイドーシス、限局性結節性アミロイドーシスなどのアミロイドーシス、好ましくは、アルツハイマー病、2型糖尿病、透析関連アミロイドーシス、家族性アミロイドーシス、クロイツフェルト・ヤコブ病又は牛海綿状脳症、特に好ましくは、アルツハイマー病又は2型糖尿病の予防剤又は治療剤として有効である。

アミロイド蛋白の線維化を抑制する化合物としては、これまで、例えば、変異ペプチド (WO 96/28471 公報)、アントラザロンから誘導されるイミノア

ザーアントラシクリノン誘導体 (WO98/32754 公報)、特定構造を有するチオナフタレン誘導体 (特開平 9-95444 号公報)、イソクロマン化合物 (特開 2000-198781 号公報) が知られている。アミロイド蛋白の中で特に A β の線維化を抑制する化合物としては、iA β 5 [Nat. Med., vol.4, 822-826 (1998)], PTI-00703 [Neurobiol. Aging, vol.19 (Suppl 4) 1070 (1998)] が知られている。しかし、これらの化合物は、本発明のアミロイド蛋白線維化抑制剤の有効成分である含窒素芳香複素環化合物とまったく異なる構造を有する。

含窒素芳香複素環類については、例えば、3-[[4-[(2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ]-2-ピリミジニル]アミノ]-フェノール及び4-[[6-[(2, 5-ジクロロフェニル)アミノ]-4-ピリミジニル]アミノ]-フェノールが抗ガン作用を有することが開示されており (WO00/12485、WO00/12486 公報等)、また類似の 4, 6-ジアニリノーピリミジン誘導体が抗ガン作用を有することが開示されている (特表平 9-506363)。また、4, 4'-[(6-メチル-2, 4-ピリミジンジイル)ジイミノ]ビスフェノール、4, 4'-[(6-アミノ-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル)ジイミノ]ビスフェノール及び 4, 4'-[2, 4-ピリミジンジイルジイミノ]ビスフェノールが抗菌作用又は抗 HIV 作用を有することが開示されている [J. Indian Chem. Soc. Vol.58[5], 512-13, (1981)、Acta Cienc. Indica. Chem. Vol.11[1], 66-70, (1985)、J. Med. Chem. vol.9(3), 423-4, (1966)、WO99/36410、WO99/50250]。

さらに、4 位に置換基を有するトリアジン誘導体が、細胞内でリン酸基を転移し ATP を生成する反応を触媒する酵素であるキナーゼの阻害作用を有し、アルツハイマー病等の治療に有用であることが開示されている (WO01/25220)。

[発明の開示]

本発明者らは、強い活性と安全性の高い、アルツハイマー病の予防薬または治療薬の開発を目的として、鋭意研究を行い、含窒素芳香複素環化合物が優れた MTT 還元能低下抑制作用及び海馬における長期増強障害抑制作用を有し、アルツハイマー病の予防薬または治療薬として有用であることを見出して本発

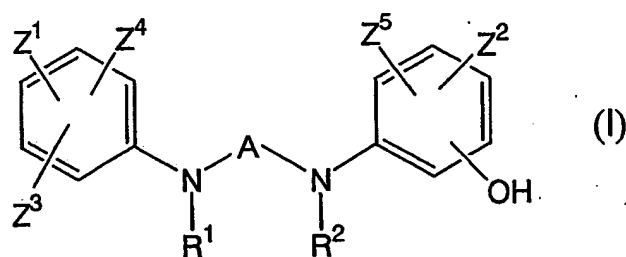
明を完成した。

さらに、本発明者らは、強い活性と安全性の高い、アミロイド蛋白の線維化を抑制し、アミロイド蛋白により引き起こされる細胞毒性を抑制しうる医薬の開発を目的として、鋭意研究を行い、含窒素芳香複素環化合物が優れたアミロイド蛋白の線維化に対する抑制作用を有し、さらに線維化したアミロイド蛋白に対する分解作用を有し、アミロイドーシス、例えば、アルツハイマー病、2型糖尿病等の予防剤又は治療剤として有用であることを見出して本発明を完成した。

本発明は、含窒素芳香複素環化合物又はその薬理上許容される塩の少なくとも一つを有効成分として含有するアルツハイマー病の予防薬若しくは治療薬又はアミロイド蛋白線維化抑制剤を提供する。

ならびに特定の置換基を有する含窒素芳香複素環誘導体を提供する。

即ち、本発明のアルツハイマー病の予防若しくは治療薬又はアミロイド蛋白線維化抑制剤の有効成分である含窒素芳香複素環化合物は、下記一般式(I)



を有する。

上記式中、

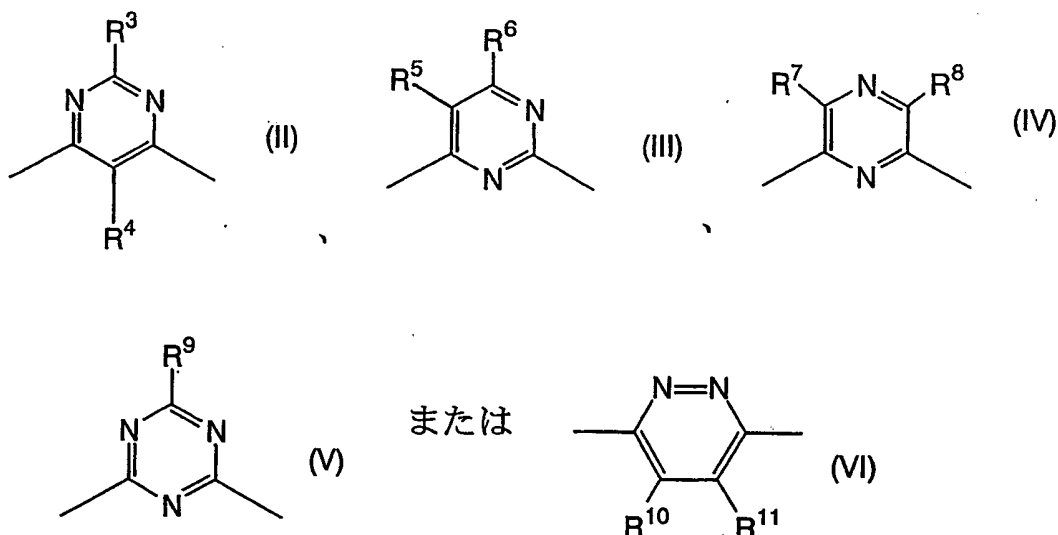
R^1 及び R^2 は、各々独立に、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示し、

Z^1 及び Z^2 は、各々独立に、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、ハロゲン化 C_1-C_6 アルキル基又はハロゲン原子を示し、

Z^3 は、 C_1-C_6 アルコキシ基、メルカプト基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、アミノ基、モノーもしくはジ- C_1-C_6 アルキルアミノ基、水酸基又はハロゲン原子を示し、

Z^4 及び Z^5 は、各々独立に、水素原子又はハロゲン原子を示し、

Aは、下記式 (II) 乃至 (VI)



で表される基を示す。

また、上記式 (II) 乃至 (VI) 中、

R³は、水素原子、C₁–C₆アルキル基、C₁–C₆アルコキシ基、メルカプト基、C₁–C₆アルキルチオ基、アミノ基、モノーもしくはジ–C₁–C₆アルキルアミノ基又は水酸基を示し、

R⁴は、水素原子又はニトロ基を示し、

R⁵は、水素原子又はC₁–C₆アルキル基を示し、

R⁶は、水素原子、C₁–C₆アルキル基、C₁–C₆アルコキシ基、メルカプト基、C₁–C₆アルキルチオ基、アミノ基、モノーもしくはジ–C₁–C₆アルキルアミノ基又は水酸基を示し、

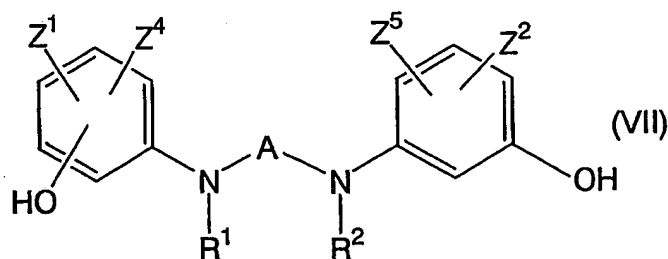
R⁷及びR⁸は、各々独立に、水素原子、C₁–C₆アルキル基、C₁–C₆アルコキシ基、メルカプト基、C₁–C₆アルキルチオ基、アミノ基又はモノーもしくはジ–C₁–C₆アルキルアミノ基を示し、

R⁹は、C₁–C₆アルキル基、C₁–C₆アルコキシ基、メルカプト基、C₁–C₆アルキルチオ基、アミノ基、モノーもしくはジ–C₁–C₆アルキルアミノ基又は水酸基を示し、

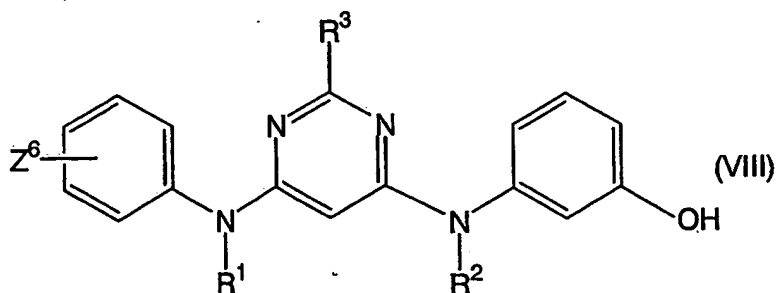
R¹⁰及びR¹¹は、各々独立に、水素原子、C₁–C₆アルキル基、C₁–C₆アルコキシ基、C₁–C₆アルキルチオ基又はモノーもしくはジ–C₁–C₆アル

キルアミノ基を示す。

また、化合物 (I) のうち、下記一般式 (VII)



又は下記一般式 (VIII)



を有する含窒素芳香複素環誘導体は新規化合物である。

上記式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^4 、 Z^5 及びAは、前述したものと同意義を示し、 Z^6 は C_1-C_6 アルコキシ基又はハロゲン原子を示す。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 Z^1 及び Z^2 の「 C_1-C_6 アルキル基」又は R^3 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び Z^6 の「 C_1-C_6 アルコキシ基」の C_1-C_6 アルキル部分は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 2-ジメチルプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1, 1, 2-トリメチルプロピル又は1, 2, 2-トリメチルプロピル基であり得、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} におけるアルキル基とア

ルコキシ基のアルキル部分並びに R^6 及び Z^3 におけるアルコキシ基のアルキル部分を除き、好適には、 C_1-C_4 アルキル基であり、さらに好適には、メチル又はエチル基であり、特に好適にはメチル基である。

R^1 及び R^2 におけるアルキル基とアルコキシ基のアルキル部分については、好適には、メチル又はエチル基である。

R^3 におけるアルキル基については、好適には、 C_1-C_5 アルキル基であり、さらに好適には、 C_1-C_4 アルキル基であり、よりさらに好適には、エチル、プロピル又はイソプロピル基である。 R^3 におけるアルコキシ基のアルキル部分については、好適には、 C_1-C_4 アルキル基であり、さらに好適には、 C_1-C_3 アルキル基である。

R^6 におけるアルコキシ基のアルキル部分については、好適には、 C_1-C_3 アルキル基であり、さらに好適には、メチル又はエチル基である。

R^9 におけるアルキル基については、好適には、 C_1-C_5 アルキル基であり、さらに好適には、 C_2-C_4 アルキル基であり、よりさらに好適には、エチル、プロピル、イソブチル、*s*-ブチル又は *t*-ブチル基である。 R^9 におけるアルコキシ基のアルキル部分については、好適には、 C_1-C_4 アルキル基であり、さらに好適には、メチル、エチル又はブチル基であり、特に好適にはブチル基である。

R^{10} 及び R^{11} におけるアルキル基とアルコキシ基のアルキル部分については、好適には、 C_1-C_3 アルキル基である。

Z^3 におけるアルコキシ基のアルキル部分については、好適には、 C_1-C_3 アルキル基である。

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 及び Z^6 の「ハロゲン原子」は、例えば、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子であり、好適には、フッ素又は塩素原子であり、特に好適には、塩素原子である。

Z^1 及び Z^2 の「ハロゲン化 C_1-C_6 アルキル基」の C_1-C_6 アルキル部分は、上記 C_1-C_6 アルキル基と同様のものであり、ハロゲン部分は、上記ハロゲン原子と同様のものであり、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、1-フルオロエチル、2-フルオロエチル、1, 1-ジフルオロエチル、1, 2-ジフルオロエチル、1-クロロエチル、2-クロロエチル、1, 1-ジクロロエチル、

1、2-ジクロロエチル基であり得、好適には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、1-フルオロエチル又は1-クロロエチル基であり、さらに好適には、トリフルオロメチル基である。

R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及び Z^3 の「 C_1-C_6 アルキルチオ基」の C_1-C_6 アルキル部分は、上記 C_1-C_6 のアルキル基と同様のものであり、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、s-ブチルチオ、t-ブチルチオ基であり得、 R^3 、 R^6 、 R^{10} 、 R^{11} 及び Z^3 におけるチオアルキル基のアルキル部分を除き、好適には、 C_1-C_4 アルキルチオ基であり、更に好適には、メチルチオ又はエチルチオ基であり、特に好適には、メチルチオ基である。

R^3 、 R^6 、 R^{10} 、 R^{11} 及び Z^3 におけるチオアルキル基のアルキル部分については、好適には、 C_1-C_3 アルキル基であり、特に好適には、メチルチオ基である。

R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及び Z^3 の「モノーもしくはジ- C_1-C_6 アルキルアミノ基」の C_1-C_6 アルキル部分は、上記 C_1-C_6 のアルキル基と同様のものであり、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、ジエチルアミノ、エチルプロピルアミノ又はジプロピルアミノ基であり得、 R^3 及び R^9 を除き、好適には、メチルアミノ、エチルアミノ又はジメチルアミノ基であり、さらに好適には、メチルアミノ基である。 R^3 及び R^9 におけるモノーもしくはジ-アルキルアミノ基については、好適には、モノーもしくはジ- C_1-C_3 アルキルアミノ基であり、さらに好適には、メチルアミノ基又はジメチルアミノ基である。

Z^3 は、好ましくは C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基又は水酸基であり、更に好ましくは、 C_1-C_2 アルコキシ基、 C_1-C_2 アルキルチオ基又は水酸基であり、特に好ましくは水酸基である。

前述の一般式(I)又は(VII)を有する本発明の化合物において、好適には、以下のものを挙げることができる。

1) R^1 及び R^2 が、各々独立に、水素原子又は C_1-C_2 アルキル基である化合物、

- 2) R^1 及び R^2 が、水素原子である化合物、
- 3) A が、式 (II) を有する基 (式中、 R^3 が、水素原子、 C_1-C_5 アルキル、 C_1-C_3 アルキルチオ又はモノーもしくはジ- C_1-C_3 アルキルアミノ基であり、 R^4 が、水素原子又はニトロ基である。)、式 (III) を有する基 (式中、 R^5 及び R^6 が、各々独立に、水素原子又は C_1-C_2 アルキル基である。)、式 (IV) を有する基 (式中、 R^7 及び R^8 が、各々独立に、水素原子又は C_1-C_2 アルキル基である。)、式 (V) を有する基 (式中、 R^9 が、 C_1-C_5 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ又は C_1-C_4 アルキルチオ基である。) 又は式 (VI) を有する基 (式中、 R^{10} 及び R^{11} が、各々独立に、水素原子又は C_1-C_3 アルキル基である。) である化合物、
- 4) A が、式 (II) を有する基 (式中、 R^3 が、水素原子、 C_1-C_5 アルキル、 C_1-C_3 アルキルチオ、又はモノーもしくはジ- C_1-C_3 アルキルアミノ基であり、 R^4 が、水素原子又はニトロ基である。)、式 (III) を有する基 (式中、 R^5 が、水素原子であり、 R^6 が、メチル又はエチル基である。)、式 (IV) を有する基 (式中、 R^7 及び R^8 が、水素原子である。)、式 (V) を有する基 (式中、 R^9 が、 C_1-C_5 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ又は C_1-C_4 アルキルチオ基である。) 又は式 (VI) を有する基 (式中、 R^{10} 及び R^{11} が、水素原子である。) である化合物、
- 5) A が、式 (II) を有する基 (式中、 R^3 が、水素原子、 C_1-C_4 アルキル又はアミノ基であり、 R^4 が、水素原子又はニトロ基である。)、又は式 (V) を有する基 (式中、 R^9 が、 C_2-C_4 アルキル又はブトキシ基である。) である化合物、
- 6) A が、式 (II) を有する基 (式中、 R^3 が、エチル、プロピル、イソプロピル又はアミノ基であり、かつ、 R^4 が、水素原子であるか、 R^3 が、水素原子であり、かつ、 R^4 が、ニトロ基である。) 又は式 (V) を有する基 (式中、 R^9 が、 C_2-C_4 アルキル基である。) である化合物、
- 7) Z^1 及び Z^2 が、各々独立に、水素原子又はパラ位のフッ素原子、塩素原子もしくは C_1-C_2 アルキル基であり
- Z^3 がメタ位の水酸基であり (化合物 (I) の場合)、 Z^1 が結合するフェニル環上の水酸基がメタ位であり (化合物 (VII) の場合)、
- Z^4 及び Z^5 が、水素原子である化合物、

8) Z^1 及び Z^2 が、水素原子又はパラ位のメチル基であり

Z^3 がメタ位の水酸基であり (化合物 (I) の場合)、 Z^1 が結合するフェニル環上の水酸基がメタ位であり (化合物 (VII) の場合)、

Z^4 及び Z^5 が、水素原子である化合物を挙げることができる。

これらの組み合わせ、例えば、2)、3) 乃至 6) 及び 8) の組み合わせも好適である。これらの組み合わせの中で、2)、6) 及び 8) の組み合わせは、より好適である。

又、化合物 (VIII) において、

1) R^1 及び R^2 が、各々独立に、水素原子又は C_1-C_2 アルキル基である化合物、

2) R^1 及び R^2 が、水素原子である化合物、

3) R^3 が、水素原子、 C_1-C_5 アルキル、 C_1-C_3 アルキルチオ、モノーもしくはジ- C_1-C_3 アルキルアミノ基又はアミノ基である化合物、

4) R^3 が、水素原子、 C_1-C_4 アルキル又はアミノ基である化合物、

5) R^3 が、エチル、プロピル、イソプロピル又はアミノ基である化合物、

6) Z^6 が、 C_1-C_4 アルコキシ基、フッ素原子又は塩素原子である化合物、

7) Z^6 が、メトキシ基、エトキシ基又は塩素原子である化合物

を挙げることができる。

これらの組み合わせ、例えば、2)、3) 乃至 5) 及び 7) の組み合わせも好適である。これらの組み合わせの中で、2)、5) 及び 7) の組み合わせは、より好適である。

一般式 (I)、(VII)、又は (VIII) を有する本発明の化合物は、弱い酸性基であるフェノール性水酸基と、弱い塩基性基であるアミノ基、アルキルアミノ基等を、同一分子内に持つので、比較的強い塩基又は酸と反応させると、薬理上許容される塩を形成する。そのような塩は、塩基との塩としては、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩のようなアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、バリウム塩のようなアルカリ土類金属塩、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩であり得、好適には、アルカリ金属塩 (特に、ナトリウム塩) である。

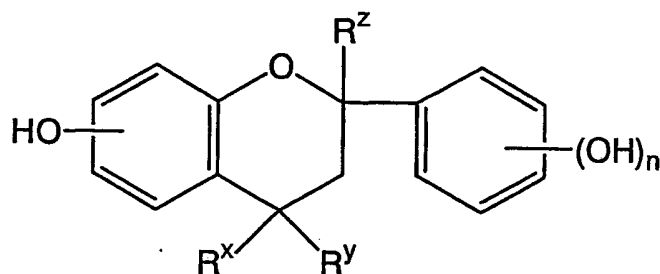
また、酸との塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、炭酸塩のような鉱酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩のようなスルホン酸塩、酢酸、フマル酸、マレイン酸のようなカルボン酸塩であり得、好適には、塩酸塩、硝酸塩、硫酸塩又はリン酸塩である。

また、上記本発明の化合物又はその薬理上許容される塩が溶剤和物（例えば水和物）を形成する場合には、そのような塩も本発明に包含される。

前述の一般式（I）、（VII）又は（VIII）における好適な化合物は、表1乃至5に具体的に例示することができる。なお、表1乃至表5の化合物は、それぞれ化合物（1）乃至化合物（5）の式を有する。

下記表で使用する省略記号において、Meはメチル基を、Etはエチル基を、Prはプロピル基を、iPrはイソプロピル基を、Buはブチル基を、iBuはイソブチル基を、sBuはs-ブチル基を、tBuはt-ブチル基を、Pnはペンチル基を、Hxはヘキシル基をそれぞれ示す。

下記一般式

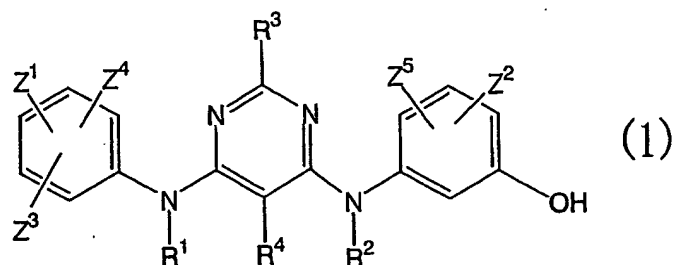


[式中、

R^x 、 R^y 及び R^z は、同一又は異なって、水素原子又は C_1 — C_4 アルキル基（好適には、 R^x 、 R^y 及び R^z は、同一又は異なって、水素原子又はメチル基を示し、さらに好適には、 R^x 、 R^y 及び R^z は、メチル基）を示し、 n は、1又は2（好適には、2）を示す。]

は、公知化合物であり（例えば、特開平5-32654号公報等参照）、優れたMTT還元能低下抑制作用及び海馬における長期増強障害抑制作用を有し、アルツハイマー病の予防薬又は治療薬として有用である。

表 1



例示化合

物番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Z ¹	Z ²	Z ³	Z ⁴	Z ⁵
1-1	H	H	H	H	H	H	3-OH	H	H
1-2	H	H	Me	H	H	H	3-OH	H	H
1-3	H	H	Et	H	H	H	3-OH	H	H
1-4	H	H	Pr	H	H	H	3-OH	H	H
1-5	H	H	iPr	H	H	H	3-OH	H	H
1-6	H	H	Bu	H	H	H	3-OH	H	H
1-7	H	H	iBu	H	H	H	3-OH	H	H
1-8	H	H	sBu	H	H	H	3-OH	H	H
1-9	H	H	tBu	H	H	H	3-OH	H	H
1-10	H	H	OH	H	H	H	3-OH	H	H
1-11	H	H	OMe	H	H	H	3-OH	H	H
1-12	H	H	OEt	H	H	H	3-OH	H	H
1-13	H	H	OPr	H	H	H	3-OH	H	H
1-14	H	H	OiPr	H	H	H	3-OH	H	H
1-15	H	H	OBu	H	H	H	3-OH	H	H
1-16	H	H	OiBu	H	H	H	3-OH	H	H
1-17	H	H	OsBu	H	H	H	3-OH	H	H
1-18	H	H	OtBu	H	H	H	3-OH	H	H
1-19	H	H	SH	H	H	H	3-OH	H	H
1-20	H	H	SMe	H	H	H	3-OH	H	H
1-21	H	H	SEt	H	H	H	3-OH	H	H
1-22	H	H	NH ₂	H	H	H	3-OH	H	H
1-23	H	H	NHMe	H	H	H	3-OH	H	H
1-24	H	H	NMe ₂	H	H	H	3-OH	H	H
1-25	H	H	NMeEt	H	H	H	3-OH	H	H

1-26	H	H	NEt ₂	H	H	H	3-OH	H	H
1-27	H	Me	H	H	H	H	3-OH	H	H
1-28	Me	Me	H	H	H	H	3-OH	H	H
1-29	H	Me	Me	H	H	H	3-OH	H	H
1-30	H	Et	Me	H	H	H	3-OH	H	H
1-31	Me	Me	Me	H	H	H	3-OH	H	H
1-32	H	Me	Et	H	H	H	3-OH	H	H
1-33	H	Et	Et	H	H	H	3-OH	H	H
1-34	Me	Me	Et	H	H	H	3-OH	H	H
1-35	Et	Et	Et	H	H	H	3-OH	H	H
1-36	H	Me	Pr	H	H	H	3-OH	H	H
1-37	H	Et	Pr	H	H	H	3-OH	H	H
1-38	Me	Me	Pr	H	H	H	3-OH	H	H
1-39	Et	Et	Pr	H	H	H	3-OH	H	H
1-40	H	Me	iPr	H	H	H	3-OH	H	H
1-41	H	Et	iPr	H	H	H	3-OH	H	H
1-42	Me	Me	iPr	H	H	H	3-OH	H	H
1-43	Et	Et	iPr	H	H	H	3-OH	H	H
1-44	H	Me	Bu	H	H	H	3-OH	H	H
1-45	H	Et	Bu	H	H	H	3-OH	H	H
1-46	Me	Me	Bu	H	H	H	3-OH	H	H
1-47	Et	Et	Bu	H	H	H	3-OH	H	H
1-48	H	Me	iBu	H	H	H	3-OH	H	H
1-49	Me	Me	iBu	H	H	H	3-OH	H	H
1-50	H	Me	sBu	H	H	H	3-OH	H	H
1-51	Me	Me	sBu	H	H	H	3-OH	H	H
1-52	H	Me	tBu	H	H	H	3-OH	H	H
1-53	Me	Me	tBu	H	H	H	3-OH	H	H
1-54	H	Me	OH	H	H	H	3-OH	H	H
1-55	Me	Me	OH	H	H	H	3-OH	H	H
1-56	H	Me	OMe	H	H	H	3-OH	H	H
1-57	Me	Me	OMe	H	H	H	3-OH	H	H
1-58	H	Me	OEt	H	H	H	3-OH	H	H
1-59	Me	Me	OEt	H	H	H	3-OH	H	H
1-60	H	Me	OPr	H	H	H	3-OH	H	H
1-61	Me	Me	OPr	H	H	H	3-OH	H	H

1-62	H	Me	OiPr	H	H	H	3-OH	H	H
1-63	Me	Me	OiPr	H	H	H	3-OH	H	H
1-64	H	Me	SH	H	H	H	3-OH	H	H
1-65	H	Et	SH	H	H	H	3-OH	H	H
1-66	Me	Me	SH	H	H	H	3-OH	H	H
1-67	Et	Et	SH	H	H	H	3-OH	H	H
1-68	H	Me	SMe	H	H	H	3-OH	H	H
1-69	H	Et	SMe	H	H	H	3-OH	H	H
1-70	Me	Me	SMe	H	H	H	3-OH	H	H
1-71	Et	Et	SMe	H	H	H	3-OH	H	H
1-72	H	Me	SEt	H	H	H	3-OH	H	H
1-73	Me	Me	SEt	H	H	H	3-OH	H	H
1-74	H	Me	NH ₂	H	H	H	3-OH	H	H
1-75	H	Et	NH ₂	H	H	H	3-OH	H	H
1-76	Me	Me	NH ₂	H	H	H	3-OH	H	H
1-77	Et	Et	NH ₂	H	H	H	3-OH	H	H
1-78	H	Me	NHMe	H	H	H	3-OH	H	H
1-79	Me	Me	NHMe	H	H	H	3-OH	H	H
1-80	H	Me	NMe ₂	H	H	H	3-OH	H	H
1-81	Me	Me	NMe ₂	H	H	H	3-OH	H	H
1-82	H	Me	NMeEt	H	H	H	3-OH	H	H
1-83	Me	Me	NMeEt	H	H	H	3-OH	H	H
1-84	H	Me	NEt ₂	H	H	H	3-OH	H	H
1-85	Me	Me	NEt ₂	H	H	H	3-OH	H	H
1-86	H	H	H	H	2-Me	2-Me	3-OH	H	H
1-87	H	H	H	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
1-88	H	H	H	H	4-OMe	4-OMe	3-OH	H	H
1-89	H	H	Me	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
1-90	H	H	Me	H	5-CF ₃	5-CF ₃	3-OH	H	H
1-91	H	H	Et	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
1-92	H	H	Pr	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
1-93	H	H	iPr	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
1-94	H	H	Bu	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
1-95	H	H	iBu	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
1-96	H	H	sBu	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
1-97	H	H	tBu	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H

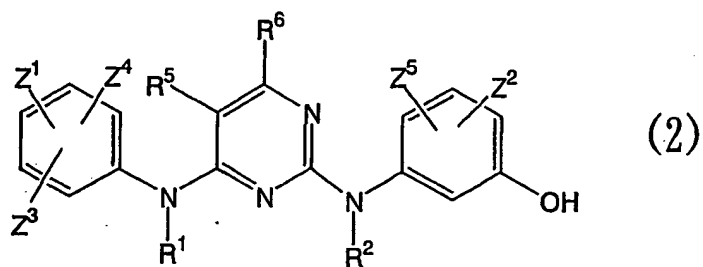
1-98	H	H	OH	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
1-99	H	H	SH	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
1-100	H	H	SMe	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
1-101	H	H	SEt	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
1-102	H	H	NH ₂	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
1-103	H	H	NHMe	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
1-104	H	H	NMe ₂	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
1-105	H	H	NMeEt	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
1-106	H	H	NEt ₂	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
1-107	H	H	H	H	H	H	3-OMe	H	H
1-108	H	H	Me	H	H	H	3-OMe	H	H
1-109	H	H	Et	H	H	H	3-OMe	H	H
1-110	H	H	Pr	H	H	H	3-OMe	H	H
1-111	H	H	iPr	H	H	H	3-OMe	H	H
1-112	H	H	Bu	H	H	H	3-OMe	H	H
1-113	H	H	OH	H	H	H	3-OMe	H	H
1-114	H	H	H	H	H	H	3-OEt	H	H
1-115	H	H	Me	H	H	H	3-OEt	H	H
1-116	H	H	Et	H	H	H	3-OEt	H	H
1-117	H	H	Pr	H	H	H	3-OEt	H	H
1-118	H	H	iPr	H	H	H	3-OEt	H	H
1-119	H	H	Bu	H	H	H	3-OEt	H	H
1-120	H	H	H	H	H	H	3-OPr	H	H
1-121	H	H	Me	H	H	H	3-OPr	H	H
1-122	H	H	Et	H	H	H	3-OPr	H	H
1-123	H	H	Pr	H	H	H	3-OPr	H	H
1-124	H	H	iPr	H	H	H	3-OPr	H	H
1-125	H	H	Bu	H	H	H	3-OPr	H	H
1-126	H	H	OH	H	H	H	3-OPr	H	H
1-127	H	H	H	H	H	H	3-SH	H	H
1-128	H	H	Me	H	H	H	3-SH	H	H
1-129	H	H	Et	H	H	H	3-SH	H	H
1-130	H	H	Pr	H	H	H	3-SH	H	H
1-131	H	H	iPr	H	H	H	3-SH	H	H
1-132	H	H	Bu	H	H	H	3-SH	H	H
1-133	H	H	OH	H	H	H	3-SH	H	H

1-134	H	H	H	H	H	H	3-SMe	H	H
1-135	H	H	Me	H	H	H	3-SMe	H	H
1-136	H	H	Et	H	H	H	3-SMe	H	H
1-137	H	H	Pr	H	H	H	3-SMe	H	H
1-138	H	H	iPr	H	H	H	3-SMe	H	H
1-139	H	H	Bu	H	H	H	3-SMe	H	H
1-140	H	H	OH	H	H	H	3-SMe	H	H
1-141	H	H	Et	H	H	H	3-SEt	H	H
1-142	H	H	Pr	H	H	H	3-SEt	H	H
1-143	H	H	OH	H	H	H	3-SEt	H	H
1-144	H	H	Et	H	H	H	3-SPr	H	H
1-145	H	H	Pr	H	H	H	3-SPr	H	H
1-146	H	H	OH	H	H	H	3-SPr	H	H
1-147	H	H	H	H	H	H	3-NH ₂	H	H
1-148	H	H	Me	H	H	H	3-NH ₂	H	H
1-149	H	H	Et	H	H	H	3-NH ₂	H	H
1-150	H	H	Pr	H	H	H	3-NH ₂	H	H
1-151	H	H	OH	H	H	H	3-NH ₂	H	H
1-152	H	H	Et	H	H	H	3-NHMe	H	H
1-153	H	H	Pr	H	H	H	3-NHMe	H	H
1-154	H	H	OH	H	H	H	3-NHMe	H	H
1-155	H	H	Et	H	H	H	3-NHEt	H	H
1-156	H	H	Pr	H	H	H	3-NHEt	H	H
1-157	H	H	OH	H	H	H	3-NHEt	H	H
1-158	H	H	H	H	H	H	3-F	H	H
1-159	H	H	H	H	H	H	3-Cl	H	H
1-160	H	H	Me	H	H	H	3-F	H	H
1-161	H	H	Me	H	H	H	3-Cl	H	H
1-162	H	H	Pr	H	H	H	3-F	H	H
1-163	H	H	Pr	H	H	H	3-Cl	H	H
1-164	H	H	iPr	H	H	H	3-F	H	H
1-165	H	H	iPr	H	H	H	3-Cl	H	H
1-166	H	H	Bu	H	H	H	3-F	H	H
1-167	H	H	Bu	H	H	H	3-Cl	H	H
1-168	H	H	OH	H	H	H	3-Cl	H	H
1-169	H	H	H	H	4-F	4-F	3-OH	6-F	6-F

1-170	H	H	H	H	4-Cl	4-Cl	3-OH	6-Cl	6-Cl
1-171	H	H	Me	H	4-F	4-F	3-OH	6-F	6-F
1-172	H	H	Me	H	4-Cl	4-Cl	3-OH	6-Cl	6-Cl
1-173	H	H	H	NO ₂	H	H	3-OH	H	H
1-174	H	Me	H	NO ₂	H	H	3-OH	H	H
1-175	H	Et	H	NO ₂	H	H	3-OH	H	H
1-176	Me	Me	H	NO ₂	H	H	3-OH	H	H
1-177	Et	Et	H	NO ₂	H	H	3-OH	H	H
1-178	H	H	Me	NO ₂	H	H	3-OH	H	H
1-179	H	H	Et	NO ₂	H	H	3-OH	H	H
1-180	H	H	Pr	NO ₂	H	H	3-OH	H	H
1-181	H	H	iPr	NO ₂	H	H	3-OH	H	H
1-182	H	H	Bu	NO ₂	H	H	3-OH	H	H
1-183	H	H	OH	NO ₂	H	H	3-OH	H	H
1-184	H	H	OMe	NO ₂	H	H	3-OH	H	H
1-185	H	H	OEt	NO ₂	H	H	3-OH	H	H
1-186	H	H	OPr	NO ₂	H	H	3-OH	H	H
1-187	H	H	OiPr	NO ₂	H	H	3-OH	H	H
1-188	H	H	OBu	NO ₂	H	H	3-OH	H	H
1-189	H	H	SH	NO ₂	H	H	3-OH	H	H
1-190	H	H	SMe	NO ₂	H	H	3-OH	H	H
1-191	H	H	SEt	NO ₂	H	H	3-OH	H	H
1-192	H	H	NH ₂	NO ₂	H	H	3-OH	H	H
1-193	H	H	NHMe	NO ₂	H	H	3-OH	H	H
1-194	H	H	NMe ₂	NO ₂	H	H	3-OH	H	H
1-195	H	H	NMeEt	NO ₂	H	H	3-OH	H	H
1-196	H	H	NEt ₂	NO ₂	H	H	3-OH	H	H
1-197	H	H	Pn	H	H	H	3-OH	H	H
1-198	H	H	3-MeBu	H	H	H	3-OH	H	H
1-199	H	H	Hx	H	H	H	3-OH	H	H
1-200	H	H	H	H	H	H	3-NHMe	H	H
1-201	H	H	Me	H	H	H	3-NHMe	H	H
1-202	H	H	H	H	H	H	3-NHEt	H	H
1-203	H	H	Me	H	H	H	3-NHEt	H	H
1-204	H	H	Et	H	H	H	3-F	H	H
1-205	H	H	Et	H	H	H	3-Cl	H	H

1-206	H	H	SPr	H	H	H	3-OH	H	H
1-207	H	H	SiPr	H	H	H	3-OH	H	H
1-208	H	Me	SPr	H	H	H	3-OH	H	H
1-209	H	Et	SPr	H	H	H	3-OH	H	H
1-210	Me	Me	SPr	H	H	H	3-OH	H	H
1-211	Et	Et	SPr	H	H	H	3-OH	H	H
1-212	H	Me	SiPr	H	H	H	3-OH	H	H
1-213	H	Et	SiPr	H	H	H	3-OH	H	H
1-214	Me	Me	SiPr	H	H	H	3-OH	H	H
1-215	Et	Et	SiPr	H	H	H	3-OH	H	H
1-216	H	H	OH	H	H	H	3-OEt	H	H
1-217	H	H	H	H	H	H	3-OiPr	H	H
1-218	H	H	Me	H	H	H	3-OiPr	H	H
1-219	H	H	Et	H	H	H	3-OiPr	H	H
1-220	H	H	Pr	H	H	H	3-OiPr	H	H
1-221	H	H	iPr	H	H	H	3-OiPr	H	H
1-222	H	H	Bu	H	H	H	3-OiPr	H	H
1-223	H	H	OH	H	H	H	3-OiPr	H	H

表 2



例示化合

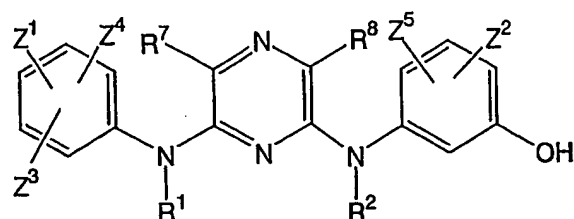
物番号	R ¹	R ²	R ⁵	R ⁶	Z ¹	Z ²	Z ³	Z ⁴	Z ⁵
2-1	H	H	H	H	H	H	3-OH	H	H
2-2	H	Me	H	H	H	H	3-OH	H	H
2-3	H	Et	H	H	H	H	3-OH	H	H
2-4	Me	Me	H	H	H	H	3-OH	H	H

2-5	Et	Et	H	H	H	H	3-OH	H	H
2-6	H	H	H	Me	H	H	3-OH	H	H
2-7	H	Me	H	Me	H	H	3-OH	H	H
2-8	H	Et	H	Me	H	H	3-OH	H	H
2-9	Me	Me	H	Me	H	H	3-OH	H	H
2-10	Et	Et	H	Me	H	H	3-OH	H	H
2-11	H	H	Me	Me	H	H	3-OH	H	H
2-12	H	Me	Me	Me	H	H	3-OH	H	H
2-13	H	Et	Me	Me	H	H	3-OH	H	H
2-14	Me	Me	Me	Me	H	H	3-OH	H	H
2-15	Et	Et	Me	Me	H	H	3-OH	H	H
2-16	H	H	Me	Et	H	H	3-OH	H	H
2-17	H	Me	Me	Et	H	H	3-OH	H	H
2-18	H	Et	Me	Et	H	H	3-OH	H	H
2-19	Me	Me	Me	Et	H	H	3-OH	H	H
2-20	Et	Et	Me	Et	H	H	3-OH	H	H
2-21	H	H	Et	Et	H	H	3-OH	H	H
2-22	H	Me	Et	Et	H	H	3-OH	H	H
2-23	H	Et	Et	Et	H	H	3-OH	H	H
2-24	Me	Me	Et	Et	H	H	3-OH	H	H
2-25	Et	Et	Et	Et	H	H	3-OH	H	H
2-26	H	H	H	OH	H	H	3-OH	H	H
2-27	H	Me	H	OH	H	H	3-OH	H	H
2-28	H	Et	H	OH	H	H	3-OH	H	H
2-29	Me	Me	H	OH	H	H	3-OH	H	H
2-30	Et	Et	H	OH	H	H	3-OH	H	H
2-31	H	H	H	OMe	H	H	3-OH	H	H
2-32	H	Me	H	OMe	H	H	3-OH	H	H
2-33	H	Et	H	OMe	H	H	3-OH	H	H
2-34	Me	Me	H	OMe	H	H	3-OH	H	H
2-35	Et	Et	H	OMe	H	H	3-OH	H	H
2-36	H	H	H	OEt	H	H	3-OH	H	H
2-37	H	Me	H	OEt	H	H	3-OH	H	H
2-38	H	Et	H	OEt	H	H	3-OH	H	H
2-39	Me	Me	H	OEt	H	H	3-OH	H	H
2-40	Et	Et	H	OEt	H	H	3-OH	H	H

2-41	H	H	H	OPr	H	H	3-OH	H	H
2-42	H	Me	H	OPr	H	H	3-OH	H	H
2-43	H	Et	H	OPr	H	H	3-OH	H	H
2-44	Me	Me	H	OPr	H	H	3-OH	H	H
2-45	Et	Et	H	OPr	H	H	3-OH	H	H
2-46	H	H	H	OiPr	H	H	3-OH	H	H
2-47	H	Me	H	OiPr	H	H	3-OH	H	H
2-48	H	Et	H	OiPr	H	H	3-OH	H	H
2-49	Me	Me	H	OiPr	H	H	3-OH	H	H
2-50	Et	Et	H	OiPr	H	H	3-OH	H	H
2-51	H	H	H	SH	H	H	3-OH	H	H
2-52	H	Me	H	SH	H	H	3-OH	H	H
2-53	H	Et	H	SH	H	H	3-OH	H	H
2-54	Me	Me	H	SH	H	H	3-OH	H	H
2-55	Et	Et	H	SH	H	H	3-OH	H	H
2-56	H	H	H	SMe	H	H	3-OH	H	H
2-57	H	Me	H	SMe	H	H	3-OH	H	H
2-58	H	Et	H	SMe	H	H	3-OH	H	H
2-59	Me	Me	H	SMe	H	H	3-OH	H	H
2-60	Et	Et	H	SMe	H	H	3-OH	H	H
2-61	H	H	H	SEt	H	H	3-OH	H	H
2-62	H	Me	H	SEt	H	H	3-OH	H	H
2-63	H	Et	H	SEt	H	H	3-OH	H	H
2-64	Me	Me	H	SEt	H	H	3-OH	H	H
2-65	Et	Et	H	SEt	H	H	3-OH	H	H
2-66	H	H	H	SPr	H	H	3-OH	H	H
2-67	H	Me	H	SPr	H	H	3-OH	H	H
2-68	H	Et	H	SPr	H	H	3-OH	H	H
2-69	Me	Me	H	SPr	H	H	3-OH	H	H
2-70	Et	Et	H	SPr	H	H	3-OH	H	H
2-71	H	H	H	SiPr	H	H	3-OH	H	H
2-72	H	Me	H	SiPr	H	H	3-OH	H	H
2-73	H	Et	H	SiPr	H	H	3-OH	H	H
2-74	Me	Me	H	SiPr	H	H	3-OH	H	H
2-75	Et	Et	H	SiPr	H	H	3-OH	H	H
2-76	H	H	H	NH ₂	H	H	3-OH	H	H

2-77	H	Me	H	NH ₂	H	H	3-OH	H	H
2-78	H	Et	H	NH ₂	H	H	3-OH	H	H
2-79	Me	Me	H	NH ₂	H	H	3-OH	H	H
2-80	Et	Et	H	NH ₂	H	H	3-OH	H	H
2-81	H	H	H	NHMe	H	H	3-OH	H	H
2-82	H	Me	H	NHMe	H	H	3-OH	H	H
2-83	H	Et	H	NHMe	H	H	3-OH	H	H
2-84	Me	Me	H	NHMe	H	H	3-OH	H	H
2-85	Et	Et	H	NHMe	H	H	3-OH	H	H
2-86	H	H	H	NMe ₂	H	H	3-OH	H	H
2-87	H	Me	H	NMe ₂	H	H	3-OH	H	H
2-88	H	Et	H	NMe ₂	H	H	3-OH	H	H
2-89	Me	Me	H	NMe ₂	H	H	3-OH	H	H
2-90	Et	Et	H	NMe ₂	H	H	3-OH	H	H
2-91	H	H	H	NMeEt	H	H	3-OH	H	H
2-92	H	Me	H	NMeEt	H	H	3-OH	H	H
2-93	H	Et	H	NMeEt	H	H	3-OH	H	H
2-94	Me	Me	H	NMeEt	H	H	3-OH	H	H
2-95	Et	Et	H	NMeEt	H	H	3-OH	H	H
2-96	H	H	H	NEt ₂	H	H	3-OH	H	H
2-97	H	Me	H	NEt ₂	H	H	3-OH	H	H
2-98	H	Et	H	NEt ₂	H	H	3-OH	H	H
2-99	Me	Me	H	NEt ₂	H	H	3-OH	H	H
2-100	Et	Et	H	NEt ₂	H	H	3-OH	H	H
2-101	H	H	H	H	2-Me	2-Me	3-OH	H	H
2-102	H	H	H	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
2-103	H	H	H	Me	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
2-104	H	H	H	Et	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
2-105	H	H	Me	Me	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
2-106	H	H	Et	Et	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
2-107	H	H	H	NHEt	H	H	3-OH	H	H
2-108	H	Me	H	NHEt	H	H	3-OH	H	H
2-109	H	Et	H	NHEt	H	H	3-OH	H	H
2-110	Me	Me	H	NHEt	H	H	3-OH	H	H
2-111	Et	Et	H	NHEt	H	H	3-OH	H	H

表 3



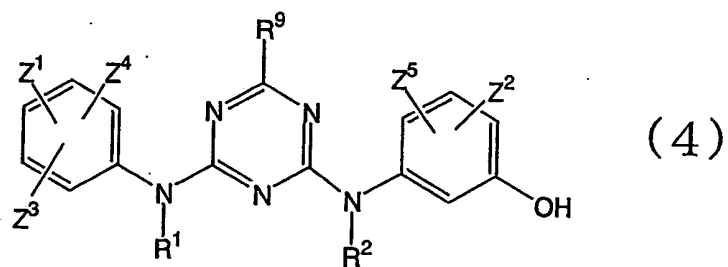
(3)

例示化合
物番号

	R ¹	R ²	R ⁷	R ⁸	Z ¹	Z ²	Z ³	Z ⁴	Z ⁵
3-1	H	H	H	H	H	H	3-OH	H	H
3-2	H	Me	H	H	H	H	3-OH	H	H
3-3	H	Et	H	H	H	H	3-OH	H	H
3-4	Me	Me	H	H	H	H	3-OH	H	H
3-5	Et	Et	H	H	H	H	3-OH	H	H
3-6	H	H	Me	H	H	H	3-OH	H	H
3-7	H	Me	Me	H	H	H	3-OH	H	H
3-8	H	Et	Me	H	H	H	3-OH	H	H
3-9	Me	Me	Me	H	H	H	3-OH	H	H
3-10	Et	Et	Me	H	H	H	3-OH	H	H
3-11	H	H	Me	Me	H	H	3-OH	H	H
3-12	H	Me	Me	Me	H	H	3-OH	H	H
3-13	H	Et	Me	Me	H	H	3-OH	H	H
3-14	Me	Me	Me	Me	H	H	3-OH	H	H
3-15	Et	Et	Me	Me	H	H	3-OH	H	H
3-16	H	H	Me	Et	H	H	3-OH	H	H
3-17	H	Me	Me	Et	H	H	3-OH	H	H
3-18	H	Et	Me	Et	H	H	3-OH	H	H
3-19	Me	Me	Me	Et	H	H	3-OH	H	H
3-20	Et	Et	Me	Et	H	H	3-OH	H	H
3-21	H	H	Et	Et	H	H	3-OH	H	H
3-22	H	Me	Et	Et	H	H	3-OH	H	H
3-23	H	Et	Et	Et	H	H	3-OH	H	H
3-24	Me	Me	Et	Et	H	H	3-OH	H	H

3-25	Et	Et	Et	Et	H	H	3-OH	H	H
3-26	H	H	H	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
3-27	H	H	H	Me	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
3-28	H	H	Me	Me	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
3-29	H	H	Me	Et	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
3-30	H	H	Et	Et	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
3-31	H	H	H	H	4-Et	4-Et	3-OH	H	H
3-32	H	H	H	Me	4-Et	4-Et	3-OH	H	H
3-33	H	H	Me	Me	4-Et	4-Et	3-OH	H	H
3-34	H	H	Me	Et	4-Et	4-Et	3-OH	H	H
3-35	H	H	Et	Et	4-Et	4-Et	3-OH	H	H
3-36	H	H	H	H	H	H	3-OMe	H	H
3-37	H	H	H	H	H	H	3-OEt	H	H
3-38	H	H	H	H	H	H	3-OPr	H	H
3-39	H	H	H	H	H	H	3-SH	H	H
3-40	H	H	H	H	H	H	3-SMe	H	H
3-41	H	H	H	H	H	H	3-SEt	H	H
3-42	H	H	H	H	H	H	3-SPr	H	H
3-43	H	H	H	H	H	H	3-NH ₂	H	H
3-44	H	H	H	H	H	H	3-OiPr	H	H

表 4



例示化合物

番号	R ¹	R ²	R ⁹	Z ¹	Z ²	Z ³	Z ⁴	Z ⁵
4-1	H	H	Me	H	H	3-OH	H	H

4-2	H	Me	Me	H	H	3-OH	H	H
4-3	H	Et	Me	H	H	3-OH	H	H
4-4	Me	Me	Me	H	H	3-OH	H	H
4-5	Et	Et	Me	H	H	3-OH	H	H
4-6	H	H	Et	H	H	3-OH	H	H
4-7	H	Me	Et	H	H	3-OH	H	H
4-8	H	Et	Et	H	H	3-OH	H	H
4-9	Me	Me	Et	H	H	3-OH	H	H
4-10	Et	Et	Et	H	H	3-OH	H	H
4-11	H	H	Pr	H	H	3-OH	H	H
4-12	H	Me	Pr	H	H	3-OH	H	H
4-13	H	Et	Pr	H	H	3-OH	H	H
4-14	Me	Me	Pr	H	H	3-OH	H	H
4-15	Et	Et	Pr	H	H	3-OH	H	H
4-16	H	H	iPr	H	H	3-OH	H	H
4-17	H	Me	iPr	H	H	3-OH	H	H
4-18	H	Et	iPr	H	H	3-OH	H	H
4-19	Me	Me	iPr	H	H	3-OH	H	H
4-20	Et	Et	iPr	H	H	3-OH	H	H
4-21	H	H	Bu	H	H	3-OH	H	H
4-22	H	Me	Bu	H	H	3-OH	H	H
4-23	H	Et	Bu	H	H	3-OH	H	H
4-24	Me	Me	Bu	H	H	3-OH	H	H
4-25	Et	Et	Bu	H	H	3-OH	H	H
4-26	H	H	iBu	H	H	3-OH	H	H
4-27	H	Me	iBu	H	H	3-OH	H	H
4-28	H	Et	iBu	H	H	3-OH	H	H
4-29	Me	Me	iBu	H	H	3-OH	H	H
4-30	Et	Et	iBu	H	H	3-OH	H	H
4-31	H	H	sBu	H	H	3-OH	H	H
4-32	H	Me	sBu	H	H	3-OH	H	H
4-33	H	Et	sBu	H	H	3-OH	H	H
4-34	Me	Me	sBu	H	H	3-OH	H	H
4-35	Et	Et	sBu	H	H	3-OH	H	H
4-36	H	H	tBu	H	H	3-OH	H	H
4-37	H	Me	tBu	H	H	3-OH	H	H

4-38	H	Et	tBu	H	H	3-OH	H	H
4-39	Me	Me	tBu	H	H	3-OH	H	H
4-40	Et	Et	tBu	H	H	3-OH	H	H
4-41	H	H	Pn	H	H	3-OH	H	H
4-42	H	Me	Pn	H	H	3-OH	H	H
4-43	H	Et	Pn	H	H	3-OH	H	H
4-44	Me	Me	Pn	H	H	3-OH	H	H
4-45	Et	Et	Pn	H	H	3-OH	H	H
4-46	H	H	3-MeBu	H	H	3-OH	H	H
4-47	H	Me	3-MeBu	H	H	3-OH	H	H
4-48	H	Et	3-MeBu	H	H	3-OH	H	H
4-49	Me	Me	3-MeBu	H	H	3-OH	H	H
4-50	Et	Et	3-MeBu	H	H	3-OH	H	H
4-51	H	H	Hx	H	H	3-OH	H	H
4-52	H	Me	Hx	H	H	3-OH	H	H
4-53	H	Et	Hx	H	H	3-OH	H	H
4-54	Me	Me	Hx	H	H	3-OH	H	H
4-55	Et	Et	Hx	H	H	3-OH	H	H
4-56	H	H	OH	H	H	3-OH	H	H
4-57	H	Me	OH	H	H	3-OH	H	H
4-58	H	Et	OH	H	H	3-OH	H	H
4-59	Me	Me	OH	H	H	3-OH	H	H
4-60	Et	Et	OH	H	H	3-OH	H	H
4-61	H	H	OMe	H	H	3-OH	H	H
4-62	H	Me	OMe	H	H	3-OH	H	H
4-63	H	Et	OMe	H	H	3-OH	H	H
4-64	Me	Me	OMe	H	H	3-OH	H	H
4-65	Et	Et	OMe	H	H	3-OH	H	H
4-66	H	H	OEt	H	H	3-OH	H	H
4-67	H	Me	OEt	H	H	3-OH	H	H
4-68	H	Et	OEt	H	H	3-OH	H	H
4-69	Me	Me	OEt	H	H	3-OH	H	H
4-70	Et	Et	OEt	H	H	3-OH	H	H
4-71	H	H	OPr	H	H	3-OH	H	H
4-72	H	Me	OPr	H	H	3-OH	H	H
4-73	H	Et	OPr	H	H	3-OH	H	H

4-74	Me	Me	OPr	H	H	3-OH	H	H
4-75	Et	Et	OPr	H	H	3-OH	H	H
4-76	H	H	OiPr	H	H	3-OH	H	H
4-77	H	Me	OiPr	H	H	3-OH	H	H
4-78	H	Et	OiPr	H	H	3-OH	H	H
4-79	Me	Me	OiPr	H	H	3-OH	H	H
4-80	Et	Et	OiPr	H	H	3-OH	H	H
4-81	H	H	OBu	H	H	3-OH	H	H
4-82	H	Me	OBu	H	H	3-OH	H	H
4-83	H	Et	OBu	H	H	3-OH	H	H
4-84	Me	Me	OBu	H	H	3-OH	H	H
4-85	Et	Et	OBu	H	H	3-OH	H	H
4-86	H	H	OiBu	H	H	3-OH	H	H
4-87	H	Me	OiBu	H	H	3-OH	H	H
4-88	H	Et	OiBu	H	H	3-OH	H	H
4-89	Me	Me	OiBu	H	H	3-OH	H	H
4-90	Et	Et	OiBu	H	H	3-OH	H	H
4-91	H	H	OsBu	H	H	3-OH	H	H
4-92	H	Me	OsBu	H	H	3-OH	H	H
4-93	H	Et	OsBu	H	H	3-OH	H	H
4-94	Me	Me	OsBu	H	H	3-OH	H	H
4-95	Et	Et	OsBu	H	H	3-OH	H	H
4-96	H	H	OtBu	H	H	3-OH	H	H
4-97	H	Me	OtBu	H	H	3-OH	H	H
4-98	H	Et	OtBu	H	H	3-OH	H	H
4-99	Me	Me	OtBu	H	H	3-OH	H	H
4-100	Et	Et	OtBu	H	H	3-OH	H	H
4-101	H	H	OPn	H	H	3-OH	H	H
4-102	H	Me	OPn	H	H	3-OH	H	H
4-103	H	Et	OPn	H	H	3-OH	H	H
4-104	Me	Me	OPn	H	H	3-OH	H	H
4-105	Et	Et	OPn	H	H	3-OH	H	H
4-106	H	H	0-3-MeBu	H	H	3-OH	H	H
4-107	H	Me	0-3-MeBu	H	H	3-OH	H	H
4-108	H	Et	0-3-MeBu	H	H	3-OH	H	H
4-109	Me	Me	0-3-MeBu	H	H	3-OH	H	H

4-110	Et	Et	0-3-MeBu	H	H	3-OH	H	H
4-111	H	H	OHx	H	H	3-OH	H	H
4-112	H	Me	OHx	H	H	3-OH	H	H
4-113	H	Et	OHx	H	H	3-OH	H	H
4-114	Me	Me	OHx	H	H	3-OH	H	H
4-115	Et	Et	OHx	H	H	3-OH	H	H
4-116	H	H	SH	H	H	3-OH	H	H
4-117	H	Me	SH	H	H	3-OH	H	H
4-118	H	Et	SH	H	H	3-OH	H	H
4-119	Me	Me	SH	H	H	3-OH	H	H
4-120	Et	Et	SH	H	H	3-OH	H	H
4-121	H	H	SMe	H	H	3-OH	H	H
4-122	H	Me	SMe	H	H	3-OH	H	H
4-123	H	Et	SMe	H	H	3-OH	H	H
4-124	Me	Me	SMe	H	H	3-OH	H	H
4-125	Et	Et	SMe	H	H	3-OH	H	H
4-126	H	H	SEt	H	H	3-OH	H	H
4-127	H	Me	SEt	H	H	3-OH	H	H
4-128	H	Et	SEt	H	H	3-OH	H	H
4-129	Me	Me	SEt	H	H	3-OH	H	H
4-130	Et	Et	SEt	H	H	3-OH	H	H
4-131	H	H	SPr	H	H	3-OH	H	H
4-132	H	Me	SPr	H	H	3-OH	H	H
4-133	H	Et	SPr	H	H	3-OH	H	H
4-134	Me	Me	SPr	H	H	3-OH	H	H
4-135	Et	Et	SPr	H	H	3-OH	H	H
4-136	H	H	SiPr	H	H	3-OH	H	H
4-137	H	Me	SiPr	H	H	3-OH	H	H
4-138	H	Et	SiPr	H	H	3-OH	H	H
4-139	Me	Me	SiPr	H	H	3-OH	H	H
4-140	Et	Et	SiPr	H	H	3-OH	H	H
4-141	H	H	SBu	H	H	3-OH	H	H
4-142	H	Me	SBu	H	H	3-OH	H	H
4-143	H	Et	SBu	H	H	3-OH	H	H
4-144	Me	Me	SBu	H	H	3-OH	H	H
4-145	Et	Et	SBu	H	H	3-OH	H	H

4-146	H	H	SiBu	H	H	3-OH	H	H
4-147	H	Me	SiBu	H	H	3-OH	H	H
4-148	H	Et	SiBu	H	H	3-OH	H	H
4-149	Me	Me	SiBu	H	H	3-OH	H	H
4-150	Et	Et	SiBu	H	H	3-OH	H	H
4-151	H	H	SsBu	H	H	3-OH	H	H
4-152	H	Me	SsBu	H	H	3-OH	H	H
4-153	H	Et	SsBu	H	H	3-OH	H	H
4-154	Me	Me	SsBu	H	H	3-OH	H	H
4-155	Et	Et	SsBu	H	H	3-OH	H	H
4-156	H	H	StBu	H	H	3-OH	H	H
4-157	H	Me	StBu	H	H	3-OH	H	H
4-158	H	Et	StBu	H	H	3-OH	H	H
4-159	Me	Me	StBu	H	H	3-OH	H	H
4-160	Et	Et	StBu	H	H	3-OH	H	H
4-161	H	H	SPn	H	H	3-OH	H	H
4-162	H	Me	SPn	H	H	3-OH	H	H
4-163	H	Et	SPn	H	H	3-OH	H	H
4-164	Me	Me	SPn	H	H	3-OH	H	H
4-165	Et	Et	SPn	H	H	3-OH	H	H
4-166	H	H	S-3-MeBu	H	H	3-OH	H	H
4-167	H	Me	S-3-MeBu	H	H	3-OH	H	H
4-168	H	Et	S-3-MeBu	H	H	3-OH	H	H
4-169	Me	Me	S-3-MeBu	H	H	3-OH	H	H
4-170	Et	Et	S-3-MeBu	H	H	3-OH	H	H
4-171	H	H	SHx	H	H	3-OH	H	H
4-172	H	Me	SHx	H	H	3-OH	H	H
4-173	H	Et	SHx	H	H	3-OH	H	H
4-174	Me	Me	SHx	H	H	3-OH	H	H
4-175	Et	Et	SHx	H	H	3-OH	H	H
4-176	H	H	NH ₂	H	H	3-OH	H	H
4-177	H	Me	NH ₂	H	H	3-OH	H	H
4-178	H	Et	NH ₂	H	H	3-OH	H	H
4-179	Me	Me	NH ₂	H	H	3-OH	H	H
4-180	Et	Et	NH ₂	H	H	3-OH	H	H
4-181	H	H	NHMe	H	H	3-OH	H	H

4-182	H	Me	NHMe	H	H	3-OH	H	H
4-183	H	Et	NHMe	H	H	3-OH	H	H
4-184	Me	Me	NHMe	H	H	3-OH	H	H
4-185	Et	Et	NHMe	H	H	3-OH	H	H
4-186	H	H	NMe ₂	H	H	3-OH	H	H
4-187	H	Me	NMe ₂	H	H	3-OH	H	H
4-188	H	Et	NMe ₂	H	H	3-OH	H	H
4-189	Me	Me	NMe ₂	H	H	3-OH	H	H
4-190	Et	Et	NMe ₂	H	H	3-OH	H	H
4-191	H	H	NMeEt	H	H	3-OH	H	H
4-192	H	Me	NMeEt	H	H	3-OH	H	H
4-193	H	Et	NMeEt	H	H	3-OH	H	H
4-194	Me	Me	NMeEt	H	H	3-OH	H	H
4-195	Et	Et	NMeEt	H	H	3-OH	H	H
4-196	H	H	NEt ₂	H	H	3-OH	H	H
4-197	H	Me	NEt ₂	H	H	3-OH	H	H
4-198	H	Et	NEt ₂	H	H	3-OH	H	H
4-199	Me	Me	NEt ₂	H	H	3-OH	H	H
4-200	Et	Et	NEt ₂	H	H	3-OH	H	H
4-201	H	H	NEtPr	H	H	3-OH	H	H
4-202	H	Me	NEtPr	H	H	3-OH	H	H
4-203	H	Et	NEtPr	H	H	3-OH	H	H
4-204	Me	Me	NEtPr	H	H	3-OH	H	H
4-205	Et	Et	NEtPr	H	H	3-OH	H	H
4-206	H	H	NPr ₂	H	H	3-OH	H	H
4-207	H	Me	NPr ₂	H	H	3-OH	H	H
4-208	H	Et	NPr ₂	H	H	3-OH	H	H
4-209	Me	Me	NPr ₂	H	H	3-OH	H	H
4-210	Et	Et	NPr ₂	H	H	3-OH	H	H
4-211	H	H	Me	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
4-212	H	H	Et	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
4-213	H	H	Pr	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
4-214	H	H	iPr	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
4-215	H	H	Bu	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
4-216	H	H	iBu	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
4-217	H	H	sBu	4-Me	4-Me	3-OH	H	H

4-218	H	H	tBu	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
4-219	H	H	Pn	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
4-220	H	H	3-MeBu	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
4-221	H	H	Hx	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
4-222	H	H	OH	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
4-223	H	H	Me	H	H	3-OMe	H	H
4-224	H	Me	Me	H	H	3-OMe	H	H
4-225	H	Et	Me	H	H	3-OMe	H	H
4-226	Me	Me	Me	H	H	3-OMe	H	H
4-227	Et	Et	Me	H	H	3-OMe	H	H
4-228	H	H	OH	H	H	3-OMe	H	H
4-229	H	Me	OH	H	H	3-OMe	H	H
4-230	H	Et	OH	H	H	3-OMe	H	H
4-231	Me	Me	OH	H	H	3-OMe	H	H
4-232	Et	Et	OH	H	H	3-OMe	H	H
4-233	H	H	Me	H	H	3-OEt	H	H
4-234	H	Me	Me	H	H	3-OEt	H	H
4-235	H	Et	Me	H	H	3-OEt	H	H
4-236	Me	Me	Me	H	H	3-OEt	H	H
4-237	Et	Et	Me	H	H	3-OEt	H	H
4-238	H	H	OH	H	H	3-OEt	H	H
4-239	H	Me	OH	H	H	3-OEt	H	H
4-240	H	Et	OH	H	H	3-OEt	H	H
4-241	Me	Me	OH	H	H	3-OEt	H	H
4-242	Et	Et	OH	H	H	3-OEt	H	H
4-243	H	H	Me	H	H	3-OPr	H	H
4-244	H	Me	Me	H	H	3-OPr	H	H
4-245	H	Et	Me	H	H	3-OPr	H	H
4-246	Me	Me	Me	H	H	3-OPr	H	H
4-247	Et	Et	Me	H	H	3-OPr	H	H
4-248	H	H	OH	H	H	3-OPr	H	H
4-249	H	Me	OH	H	H	3-OPr	H	H
4-250	H	Et	OH	H	H	3-OPr	H	H
4-251	Me	Me	OH	H	H	3-OPr	H	H
4-252	Et	Et	OH	H	H	3-OPr	H	H
4-253	H	H	Me	H	H	3-OiPr	H	H

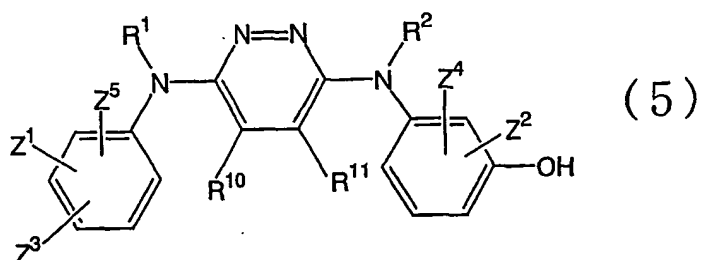
4-254	H	Me	Me	H	H	3-OiPr	H	H
4-255	H	Et	Me	H	H	3-OiPr	H	H
4-256	Me	Me	Me	H	H	3-OiPr	H	H
4-257	Et	Et	Me	H	H	3-OiPr	H	H
4-258	H	H	OH	H	H	3-OiPr	H	H
4-259	H	Me	OH	H	H	3-OiPr	H	H
4-260	H	Et	OH	H	H	3-OiPr	H	H
4-261	Me	Me	OH	H	H	3-OiPr	H	H
4-262	Et	Et	OH	H	H	3-OiPr	H	H
4-263	H	H	Me	H	H	3-SH	H	H
4-264	H	Me	Me	H	H	3-SH	H	H
4-265	H	Et	Me	H	H	3-SH	H	H
4-266	Me	Me	Me	H	H	3-SH	H	H
4-267	Et	Et	Me	H	H	3-SH	H	H
4-268	H	H	OH	H	H	3-SH	H	H
4-269	H	Me	OH	H	H	3-SH	H	H
4-270	H	Et	OH	H	H	3-SH	H	H
4-271	Me	Me	OH	H	H	3-SH	H	H
4-272	Et	Et	OH	H	H	3-SH	H	H
4-273	H	H	Me	H	H	3-SMe	H	H
4-274	H	Me	Me	H	H	3-SMe	H	H
4-275	H	Et	Me	H	H	3-SMe	H	H
4-276	Me	Me	Me	H	H	3-SMe	H	H
4-277	Et	Et	Me	H	H	3-SMe	H	H
4-278	H	H	OH	H	H	3-SMe	H	H
4-279	H	Me	OH	H	H	3-SMe	H	H
4-280	H	Et	OH	H	H	3-SMe	H	H
4-281	Me	Me	OH	H	H	3-SMe	H	H
4-282	Et	Et	OH	H	H	3-SMe	H	H
4-283	H	H	Me	H	H	3-SEt	H	H
4-284	H	Me	Me	H	H	3-SEt	H	H
4-285	H	Et	Me	H	H	3-SEt	H	H
4-286	Me	Me	Me	H	H	3-SEt	H	H
4-287	Et	Et	Me	H	H	3-SEt	H	H
4-288	H	H	OH	H	H	3-SEt	H	H
4-289	H	Me	OH	H	H	3-SEt	H	H

4-290	H	Et	OH	H	H	3-SEt	H	H
4-291	Me	Me	OH	H	H	3-SEt	H	H
4-292	Et	Et	OH	H	H	3-SEt	H	H
4-293	H	H	Me	H	H	3-SPr	H	H
4-294	H	Me	Me	H	H	3-SPr	H	H
4-295	H	Et	Me	H	H	3-SPr	H	H
4-296	Me	Me	Me	H	H	3-SPr	H	H
4-297	Et	Et	Me	H	H	3-SPr	H	H
4-298	H	H	OH	H	H	3-SPr	H	H
4-299	H	Me	OH	H	H	3-SPr	H	H
4-300	H	Et	OH	H	H	3-SPr	H	H
4-301	Me	Me	OH	H	H	3-SPr	H	H
4-302	Et	Et	OH	H	H	3-SPr	H	H
4-303	H	H	Me	H	H	3-NH ₂	H	H
4-304	H	Me	Me	H	H	3-NH ₂	H	H
4-305	H	Et	Me	H	H	3-NH ₂	H	H
4-306	Me	Me	Me	H	H	3-NH ₂	H	H
4-307	Et	Et	Me	H	H	3-NH ₂	H	H
4-308	H	H	OH	H	H	3-NH ₂	H	H
4-309	H	Me	OH	H	H	3-NH ₂	H	H
4-310	H	Et	OH	H	H	3-NH ₂	H	H
4-311	Me	Me	OH	H	H	3-NH ₂	H	H
4-312	Et	Et	OH	H	H	3-NH ₂	H	H
4-313	H	H	Me	H	H	3-NHMe	H	H
4-314	H	Me	Me	H	H	3-NHMe	H	H
4-315	H	Et	Me	H	H	3-NHMe	H	H
4-316	Me	Me	Me	H	H	3-NHMe	H	H
4-317	Et	Et	Me	H	H	3-NHMe	H	H
4-318	H	H	OH	H	H	3-NHMe	H	H
4-319	H	Me	OH	H	H	3-NHMe	H	H
4-320	H	Et	OH	H	H	3-NHMe	H	H
4-321	Me	Me	OH	H	H	3-NHMe	H	H
4-322	Et	Et	OH	H	H	3-NHMe	H	H
4-323	H	H	Me	H	H	3-NHEt	H	H
4-324	H	Me	Me	H	H	3-NHEt	H	H
4-325	H	Et	Me	H	H	3-NHEt	H	H

4-326	Me	Me	Me	H	H	3-NHEt	H	H
4-327	Et	Et	Me	H	H	3-NHEt	H	H
4-328	H	H	OH	H	H	3-NHEt	H	H
4-329	H	Me	OH	H	H	3-NHEt	H	H
4-330	H	Et	OH	H	H	3-NHEt	H	H
4-331	Me	Me	OH	H	H	3-NHEt	H	H
4-332	Et	Et	OH	H	H	3-NHEt	H	H
4-333	H	H	Me	H	H	3-F	H	H
4-334	H	Me	Me	H	H	3-F	H	H
4-335	H	Et	Me	H	H	3-F	H	H
4-336	Me	Me	Me	H	H	3-F	H	H
4-337	Et	Et	Me	H	H	3-F	H	H
4-338	H	H	Et	H	H	3-F	H	H
4-339	H	H	Pr	H	H	3-F	H	H
4-340	H	H	iPr	H	H	3-F	H	H
4-341	H	H	Bu	H	H	3-F	H	H
4-342	H	H	OH	H	H	3-F	H	H
4-343	H	H	Me	H	H	3-Cl	H	H
4-344	H	Me	Me	H	H	3-Cl	H	H
4-345	H	Et	Me	H	H	3-Cl	H	H
4-346	Me	Me	Me	H	H	3-Cl	H	H
4-347	Et	Et	Me	H	H	3-Cl	H	H
4-348	H	H	Et	H	H	3-Cl	H	H
4-349	H	H	Pr	H	H	3-Cl	H	H
4-350	H	H	iPr	H	H	3-Cl	H	H
4-351	H	H	Bu	H	H	3-Cl	H	H
4-352	H	H	OH	H	H	3-Cl	H	H
4-353	H	H	NHEt	H	H	3-OH	H	H
4-354	H	Me	NHEt	H	H	3-OH	H	H
4-355	H	Et	NHEt	H	H	3-OH	H	H
4-356	Me	Me	NHEt	H	H	3-OH	H	H
4-357	Et	Et	NHEt	H	H	3-OH	H	H
4-358	H	H	NHPr	H	H	3-OH	H	H
4-359	H	Me	NHPr	H	H	3-OH	H	H
4-360	H	Et	NHPr	H	H	3-OH	H	H
4-361	Me	Me	NHPr	H	H	3-OH	H	H

4-362 Et Et NHPPr H H 3-OH H H

表 5



例示化合
物番号

	R ¹	R ²	R ¹⁰	R ¹¹	Z ¹	Z ²	Z ³	Z ⁴	Z ⁵
5-1	H	H	H	H	H	H	3-OH	H	H
5-2	H	H	H	Me	H	H	3-OH	H	H
5-3	H	H	H	Et	H	H	3-OH	H	H
5-4	H	H	Me	Me	H	H	3-OH	H	H
5-5	H	H	Et	Et	H	H	3-OH	H	H
5-6	H	H	Pr	Pr	H	H	3-OH	H	H
5-7	H	H	iPr	iPr	H	H	3-OH	H	H
5-8	H	H	Bu	Bu	H	H	3-OH	H	H
5-9	H	H	iBu	iBu	H	H	3-OH	H	H
5-10	H	H	sBu	sBu	H	H	3-OH	H	H
5-11	H	H	tBu	tBu	H	H	3-OH	H	H
5-12	H	H	OMe	OMe	H	H	3-OH	H	H
5-13	H	H	OEt	OEt	H	H	3-OH	H	H
5-14	H	H	OPr	OPr	H	H	3-OH	H	H
5-15	H	H	SMe	SMe	H	H	3-OH	H	H
5-16	H	H	SEt	SEt	H	H	3-OH	H	H
5-17	H	H	SPr	SPr	H	H	3-OH	H	H
5-18	H	H	NH ₂	NH ₂	H	H	3-OH	H	H
5-19	H	H	NHMe	NHMe	H	H	3-OH	H	H
5-20	H	H	NHEt	NHEt	H	H	3-OH	H	H
5-21	H	H	NMe ₂	NMe ₂	H	H	3-OH	H	H

5-22	H	H	NMeEt	NMeEt	H	H	3-OH	H	H
5-23	H	H	NEt ₂	NEt ₂	H	H	3-OH	H	H
5-24	H	H	H	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
5-25	H	H	H	Me	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
5-26	H	H	H	Et	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
5-27	H	H	Me	Me	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
5-28	H	H	Et	Et	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
5-29	H	H	Pr	Pr	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
5-30	H	H	iPr	iPr	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
5-31	H	H	Bu	Bu	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
5-32	H	H	iBu	iBu	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
5-33	H	H	sBu	sBu	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
5-34	H	H	tBu	tBu	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
5-35	H	H	H	H	4-Et	4-Et	3-OH	H	H
5-36	H	H	H	Me	4-Et	4-Et	3-OH	H	H
5-37	H	H	H	Et	4-Et	4-Et	3-OH	H	H
5-38	H	H	Me	Me	4-Et	4-Et	3-OH	H	H
5-39	H	H	Et	Et	4-Et	4-Et	3-OH	H	H
5-40	H	H	Pr	Pr	4-Et	4-Et	3-OH	H	H
5-41	H	H	iPr	iPr	4-Et	4-Et	3-OH	H	H
5-42	H	H	Bu	Bu	4-Et	4-Et	3-OH	H	H
5-43	H	H	iBu	iBu	4-Et	4-Et	3-OH	H	H
5-44	H	H	sBu	sBu	4-Et	4-Et	3-OH	H	H
5-45	H	H	tBu	tBu	4-Et	4-Et	3-OH	H	H
5-46	H	H	H	H	H	H	3-OMe	H	H
5-47	H	H	H	Me	H	H	3-OMe	H	H
5-48	H	H	H	H	H	H	3-OEt	H	H
5-49	H	H	H	Me	H	H	3-OEt	H	H
5-50	H	H	H	H	H	H	3-OPr	H	H
5-51	H	H	H	Me	H	H	3-OPr	H	H
5-52	H	H	H	H	H	H	3-OiPr	H	H
5-53	H	H	H	Me	H	H	3-OiPr	H	H
5-54	H	H	H	H	H	H	3-SH	H	H
5-55	H	H	H	Me	H	H	3-SH	H	H
5-56	H	H	H	H	H	H	3-SMe	H	H
5-57	H	H	H	Me	H	H	3-SMe	H	H

5-58	H	H	H	H	H	H	3-SEt	H	H
5-59	H	H	H	Me	H	H	3-SEt	H	H
5-60	H	H	H	H	H	H	3-SPr	H	H
5-61	H	H	H	Me	H	H	3-SPr	H	H
5-62	H	H	H	H	H	H	3-SiPr	H	H
5-63	H	H	H	Me	H	H	3-SiPr	H	H
5-64	H	H	H	H	H	H	3-NH ₂	H	H
5-65	H	H	H	Me	H	H	3-NH ₂	H	H
5-66	H	H	SiPr	SiPr	H	H	3-OH	H	H

上記化合物中、好適なものとしては、例示化合物番号：

1-1~1-27、1-29~1-30、1-32、1-36~1-37、1-40~1-41、1-56、1-58、
1-60、1-62、1-68~1-69、1-71~1-72、1-74~1-75、1-86~1-109、1-114
~1-116、1-120~1-122、1-127~1-136、1-147~1-153、1-155~1-156、
1-158~1-165、1-173~1-175、1-178~1-183、1-200~1-203、
2-1~2-3、2-6~2-8、2-11~2-13、2-16~2-18、2-21~2-23、2-31~2-33、
2-36~2-38、2-41~2-43、2-46~2-48、2-56~2-58、2-61~2-63、2-66
~2-68、2-71~2-73、2-76~2-78、2-81~2-83、2-86~2-88、2-91~2-93、
2-96~2-98、2-101~2-109、
3-1~3-3、3-6~3-8、3-11~3-13、3-16~3-18、3-21~3-23、3-26~3-32、
4-1~4-3、4-6~4-8、4-11~4-13、4-16~4-18、4-21~4-23、4-26~4-28、
4-31~4-33、4-36~4-38、4-41~4-43、4-46~4-48、4-51~4-53、4-56
~4-58、4-61~4-63、4-66~4-68、4-71~4-73、4-76~4-78、4-81~4-83、
4-85~4-88、4-91~4-93、4-96~4-98、4-101~4-103、4-106~4-108、
4-111~4-113、4-116~4-118、4-121~4-123、4-126~4-128、4-131~4-133、
4-136~4-138、4-141~4-143、4-146~4-148、4-151~4-153、4-156~4-158、
4-161~4-163、4-166~4-168、4-171~4-173、4-176~4-178、4-181~4-183、
4-186~4-188、4-191~4-193、4-196~4-198、4-201~4-203、4-206~4-208、
4-211~4-225、4-228~4-230、4-233~4-235、4-238~4-240、4-243~4-245、
4-248~4-250、4-253~4-255、4-258~4-260、4-263~4-265、4-268~4-270、
4-273~4-275、4-278~4-280、4-283~4-285、4-288~4-290、4-303~4-305、
4-308~4-310、4-313~4-315、4-318~4-320、4-323~4-325、4-328~4-330、
4-353~4-355、4-358~4-360、
5-1~5-7、5-12~5-17、5-24~5-29、5-35~5-40、5-46~5-49、5-54~
5-57、5-64~5-65

の化合物であり、さらに好適なものとしては、例示化合物番号：

1-1~1-6、1-11~1-12、1-20~1-26、1-30、1-71、1-87、1-89、1-91~
1-93、1-100~1-106、1-127~1-131、1-147~1-150、1-152~1-153、1-155
~1-156、1-161、1-173、1-178~1-181、

2-1、2-6、2-11、2-16、2-21、2-31、2-36、2-41、2-46、2-56、2-61、
2-66、2-71、2-76、2-81、2-86、2-91、2-96、2-102～2-107、
3-1、3-6、3-11、3-16、3-21、3-26～3-28、3-31～3-32、
4-1、4-6、4-11、4-16、4-21、4-26、4-31、4-36、4-41、4-46、4-51、
4-56、4-61、4-66、4-71、4-76、4-81、4-85～4-86、4-91、4-96、4-101、
4-106、4-111、4-116、4-121、4-126、4-131、4-136、4-141、4-146、4-151、
4-156、4-201、4-206、4-211～4-222、4-263、4-303、4-313、4-353、4-358、
5-1～5-6、5-12～5-17、5-24～5-29、5-35～5-39、5-54～5-55、5-64～
5-65

の化合物であり、よりさらに好適なものとしては、例示化合物番号：

1-1、1-2、1-3、1-4、1-5、1-6、1-22、1-30、1-71、1-161、1-173、2-1、
2-11、4-6、4-11、4-26、4-31、4-36、4-81、4-212 および 5-1

の化合物であり、特に好適には、

1-1：N,N'-ビス（3-ヒドロキシフェニル）ピリミジン-4,6-ジアミン、

1-2：2-メチル-N,N'-ビス（3-ヒドロキシフェニル）ピリミジン-4,6-ジアミン、

1-3：2-エチル-N,N'-ビス（3-ヒドロキシフェニル）ピリミジン-4,6-ジアミン、

1-4：2-プロピル-N,N'-ビス（3-ヒドロキシフェニル）ピリミジン-4,6-ジアミン、

1-5：2-イソプロピル-N,N'-ビス（3-ヒドロキシフェニル）ピリミジン-4,6-ジアミン、

1-6：2-ブチル-N,N'-ビス（3-ヒドロキシフェニル）ピリミジン-4,6-ジアミン、

1-22：2-アミノ-N,N'-ビス（3-ヒドロキシフェニル）ピリミジン-4,6-ジアミン、

1-173：N,N'-ビス（3-ヒドロキシフェニル）-5-ニトロピリミジン-4,6-ジアミン、

2-1: N, N' -ビス (3-ヒドロキシフェニル) ピリミジン-2, 4-ジアミン、

4-6: 6-エチル-N, N' -ビス (3-ヒドロキシフェニル) -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン

4-11: N, N' -ビス (3-ヒドロキシフェニル) -6-プロピル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン

4-26: 6-イソブチル-N, N' -ビス (3-ヒドロキシフェニル) -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン

4-31: 6-s-ブチル-N, N' -ビス (3-ヒドロキシフェニル) -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン

4-36: 6-t-ブチル-N, N' -ビス (3-ヒドロキシフェニル) -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン

4-212: 6-エチル-N, N' -ビス (3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル) -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン及び

5-1: N, N' -ビス (3-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-3, 6-ジアミン

であり、最も好適には、

2-メチル-N, N' -ビス (3-ヒドロキシフェニル) ピリミジン-4, 6-ジアミン及び

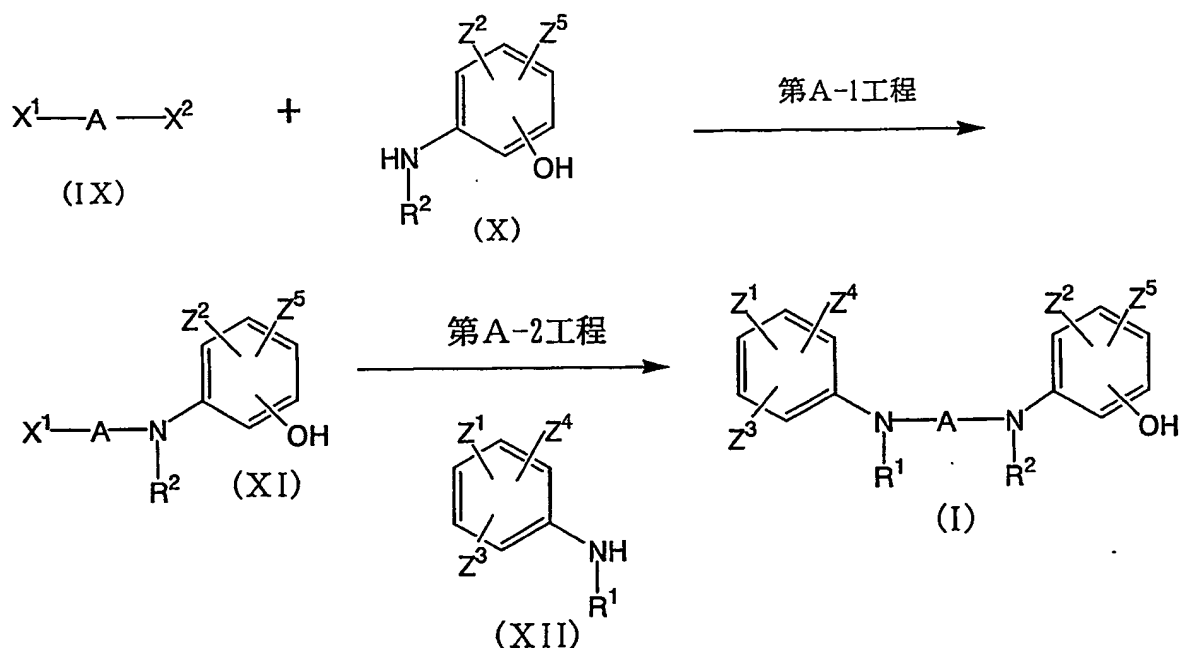
N, N' -ビス (3-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-3, 6-ジアミン。

である。

[発明の実施の形態]

本発明の一般式 (I) で表される含窒素芳香複素環化合物ならびに一般式 (VII) 及び (VIII) で表される含窒素芳香複素環誘導体は、公知化合物であるか (例えば、国際公開第 00/12485 号パンフレット)、以下の方法により、公知化合物を出発原料として用いて、製造することができる。

A 法



上記式中、 R^1 、 R^2 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 及びAは、前述のものと同意義を示し、 X^1 及び X^2 は、ハロゲン原子（好適には、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子であり、さらに好適には、塩素原子である。）を示す。

第A-1工程は、不活性溶剤中、一般式（IX）を有するハロゲン化合物を一般式（X）を有するアミノフェノール類と反応させ、一般式（XI）を有する化合物を製造する工程である。

使用される不活性溶剤は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロインまたは石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエンまたはキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼンまたはジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルのようなニトリル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンまたはジ

エチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；またはメタノール、エタノール、プロパノール、2-エトキシエタノール、2-ブトキシエタノールのようなアルコール類であり得、好適には、エーテル類、アミド類またはアルコール類であり、特に好適には、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、2-エトキシエタノールまたは2-ブトキシエタノールである。

本工程は、所望により塩基、例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジンのような有機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩を加えることができ、好適には、有機塩基類である。

反応温度は、原料化合物または溶剤によって異なるが、通常 0℃乃至 200℃であり、好適には、50℃乃至 170℃である。

反応時間は、反応温度、原料化合物及び溶剤によって異なるが、通常 10 分間乃至 24 時間であり、好適には、30 分間乃至 8 時間である。

反応終了後、目的化合物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶剤を留去し、得られる残渣に水を注ぎ、水と混和しない溶剤（例えば、ベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）で抽出し、抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥させた後、溶剤を留去することによって目的化合物が得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えばカラムクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

第 A-1 工程で使用されるアミノフェノール類 (X) は、公知化合物であるか、公知の方法 [J. Am. Chem. Soc., vol. 47, 1712-1718 (1925), J. Heterocyclic Chem., vol. 26, 1255-1259 (1989), Synthesis, 1446-1450 (1997), J. Chem. Soc., 3017-3020 (1949), J. Chem. Soc.,

2426-2430(1951)] に準じて容易に製造される。

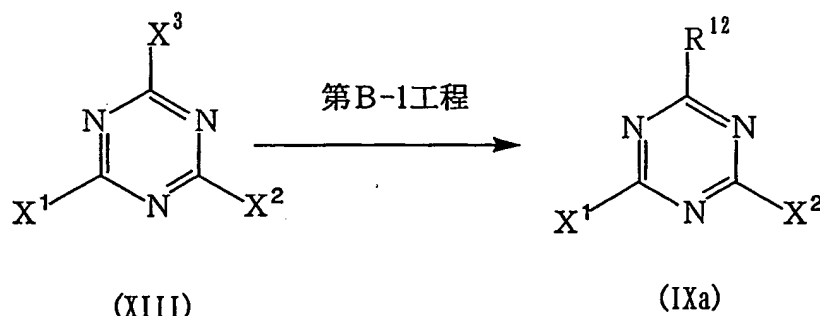
第A-2工程は、目的化合物(I)を製造する工程であり、一般式(XI)を有する化合物及び一般式(XII)を有するアミン類を、第A-1工程と同様に反応させることによって達成される。

また、化合物(X)と化合物(XII)が同一化合物の場合、ハロゲン化合物(IX) 1モルに対し、化合物(X) 2モル以上(好適には、2乃至3モル)を使用して、第A-1工程と同様に反応させることによって、目的化合物(I)を得ることができる。

第A-2工程で用いられる一般式(XII)を有するアミン類は、公知化合物であるか、公知の方法[Synth. Commun., vol.30、3639-3644(2000)]に準じて容易に製造される。

第A-1工程で使用される一般式(IX)を有する化合物において、Aが式(V)を有する基であり、R⁹がC₁-C₆アルキル基である化合物(IXa)は、下記B法によっても製造することができる。

B法



上記式中、X¹及びX²は、前述のものと同意義を示し、X³はハロゲン原子(好適には、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子であり、さらに好適には、塩素原子である。)を示し、R¹²はC₁-C₆アルキル基を示す。

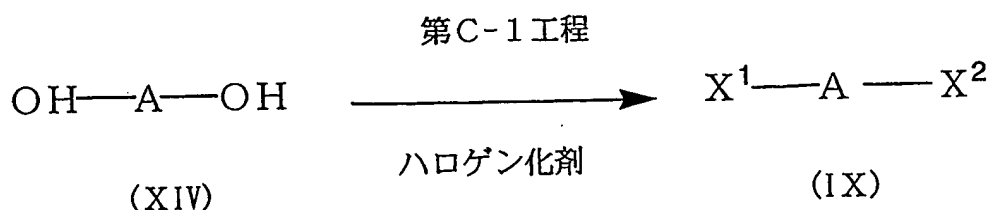
第B-1工程は、公知の方法[Helv. Chim. Acta, vol.33, 1365-1369(1950)]に準じる工程であり、不活性溶剤(例えば、ヘキサンのような脂肪族炭化水素類;ベンゼン、トルエンのような芳香族炭化水素類;

ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素類；またはジエチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり得、好適には、芳香族炭化水素類またはエーテル類であり、特に好適には、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフランまたはジエチルエーテルである。) 中、一般式 (XIII) を有するトリハロトリアジン化合物を、アルカリ有機金属 (例えば、メチルリチウム、エチルリチウム、プロピルリチウムのような有機リチウム試薬；メチルマグネシウムブロミド、エチルマグネシウムブロミドのような有機マグネシウム試薬；トリメチルアルミニウムのような有機アルミニウム試薬；ジメチル亜鉛のような有機亜鉛試薬；またはジメチル銅リチウムのような有機銅試薬；などであり得、好適には、有機リチウム試薬または有機マグネシウム試薬である。) と、 -78°C 乃至 50°C (好適には、 -30°C 乃至 30°C) で、10 分間乃至 8 時間 (好適には、30 分間乃至 3 時間) 反応させることにより行われる。

反応終了後、目的化合物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を濃縮または水と混合しないような有機溶剤 (例えば、ベンゼン、エーテル、酢酸エチル等) で抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を溜去することで得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えばカラムクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

第 A-1 工程で使用される一般式 (IX) を有する化合物は、下記 C 法によっても製造することができる。

C 法



上記式中、 X^1 、 X^2 及びAは、前述のものと同意義を示す。

第C-1工程は、公知の方法[J. Org. Chem., Vol.17, 1320-1327(1952); J. Org. Chem., Vol.18, 653-656(1953); J. Am. Chem. Soc. Vol.79, 2230-2232(1957)]に準じる工程であり、無溶剤または不活性溶剤（例えば、ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエンのような芳香族炭化水素類；ジクロロエタンまたはジクロロベンゼンの、ハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；またはN-メチルモルホリン、トリエチルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、キノリン、ジメチルアニリンのような有機塩基類；であり得、好適には、無溶剤または有機塩基類であり、特に好適には、ジメチルアニリンである。）中、一般式(XIV)を有する化合物をハロゲン化剤（例えば、チオニルクロリドのようなチオニルハライド類；三塩化リン、三臭化リン、三ヨウ化リンのような三ハロゲン化リン類；五塩化リン、五臭化リン、五ヨウ化リンのような五ハロゲン化リン類；またはオキシ塩化リン、オキシ臭化リン、オキシヨウ化リンのようなオキシハロゲン化リン類；であり得、特に好適にはオキシ塩化リンである。）と、20℃乃至180℃（好適には、70℃乃至150℃）で、1時間乃至24時間（好適には、3時間乃至5時間）反応させることにより行われる。なお、無溶剤の場合は、ハロゲン化剤を過剰に用いて反応を行う。

反応終了後、目的化合物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を濃縮または水と混合しないような有機溶剤（例えば、ベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）で抽出し、無水硫酸マグネシ

ウム等で乾燥後、溶剤を溜去することにより目的化合物が得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えばカラムクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

本発明の一般式（I）を有する含窒素芳香複素環化合物またはその薬理上許容される塩類を、アルツハイマー病の予防薬若しくは治療薬又はアミロイド蛋白線維化抑制剤として使用する場合には、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容される賦形剤、希釈剤等と混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤またはシロップ剤等による経口的または注射剤もしくは坐剤等による非経口的に投与することができる。

これらの製剤は、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 α 澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルランのような有機系賦形剤；及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；リン酸水素カルシウムのようなリン酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーズワックス、ゲイ蠟のようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DLロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；及び、上記澱粉誘導体を挙げることができる。）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、上記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。）、崩壊剤（例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチ

ルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。）、乳化剤（例えば、ベントナイト、ビーガムのようなコロイド性粘土；水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウムのような金属水酸化物；ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウムのような陰イオン界面活性剤；塩化ベンザルコニウムのような陽イオン界面活性剤；及び、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステルのような非イオン界面活性剤を挙げることができる。）、安定剤（メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサル；デヒドロ酢酸；及び、ソルビン酸を挙げることができる。）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。）、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

その使用量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1回当たり下限1 mg（好適には、10 mg）、上限1000 mg（好適には、500 mg）を、静脈内投与の場合には、1回当たり下限0.5 mg（好適には、5 mg）、上限500 mg（好適には、250 mg）を成人に対して、1日当たり1乃至6回症状に応じて投与することができる

[発明を実施するための最良の形態]

以下に、製造例、試験及び製剤例を示し、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲は、これらに限定されるものではない。

（製造例1）

6-エチル-N,N'-ビス（3-ヒドロキシフェニル）-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン（例示化合物番号4-6）

(1 A) 2,4-ジクロロ-6-エチル-1,3,5-トリアジン

公知の方法[Helv. Chim. Acta, 33, 1365-1369(1950).]に準じて標記化合物を調製した。すなわち、2,4,6-トリクロロ-1,3,5-トリアジン(4.61 g, 25.0 mmol)をベンゼン(50.0 mL)に窒素雰囲気下溶解し、氷浴にて冷却した。

この溶液を攪拌しながら、エチルマグネシウムブロミド(3.0 M エーテル溶液 10.0 mL)を20分かけて徐々に加え、氷冷下更に30分攪拌を行った。反応は薄層クロマトグラフィーにて追跡し、反応終了後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(20.0 mL)を加え攪拌し、更にエーテル(200 mL)を加えて分液した。得られた有機層を分離し、蒸留水(20.0 mL)で、次いで、飽和食塩水(20.0 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶剤を留去して、粗製の標記化合物を得た。

得られた粗製の化合物を、シリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶液:ヘキサン/酢酸エチル=100 / 1、v / v)を用いて精製し、標記化合物を得た(2.67 g、収率60%)。

(1 B) 6-エチル-N,N'-ビス(3-ヒドロキシフェニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン

3-アミノフェノール(2.18g, 20 mmol)を1,4-ジオキサン(20.0 mL)に溶解した後、2,4-ジクロロ-6-エチル-1,3,5-トリアジン(1.78g, 10 mmol)を加え、窒素雰囲気下、100℃で3時間攪拌した。

反応終了後、溶剤を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶液:塩化メチレン/メタノール=20 / 1、v / v)を用いて精製し、標記目的化合物を得た(2.26 g、収率70%)。

¹H NMR スペクトル(DMSO, 400 MHz), δ : 1.29(3H, t, J = 7.6 Hz), 2.68(2H, q, J = 7.6 Hz), 6.59(2H, d, J = 7.2 Hz), 7.04(2H, brs), 7.13(2H, t, J = 8.0 Hz), 7.18(2H, d, J = 7.2 Hz)。

マススペクトル(EI), m/z: 323 (M⁺)。

(製造例2)

2-エチル-N,N'-ビス(3-ヒドロキシフェニル)ピリミジン-

4,6-ジアミン (例示化合物番号 1-3)

(2A) 4,6-ジクロロ-2-エチルピリミジン

公知の方法[J. Org. Chem., vol.18, 653-656(1953).]に準じて調製した。すなわち、2-エチル-1H-ピリミジン-4,6-ジオン(1.40 g, 10.0 mmol)に過剰量の塩化ホスホリル(6.34 mL, 70.0 mmol)を加え、反応混合物を2時間加熱還流した。固形物が完全に溶解した後、反応混合物を室温にまで冷却し、未反応の塩化ホスホリルを減圧下留去した。残さを細かく砕いた氷(200 g)中に加え、放置し、氷が溶解した後、反応混合物にエーテル(200 mL)を加えて、分液した。得られた有機層を分離し、蒸留水(20.0 mL)で、次いで、飽和食塩水(20.0 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶剤を留去して、粗製の標記化合物を得た(1.68 g、粗収率 95%)。

得られた粗製の化合物を更に精製することなく次の反応に用いた。

(2B) 2-エチル-N,N'-ビス(3-ヒドロキシフェニル)ピリミジン-4,6-ジアミン

3-アミノフェノール(1.09 g, 10.0 mmol)を2-エトキシエタノール(5.0 mL)に溶解した後、4,6-ジクロロ-2-エチルピリミジン(0.89 g, 5.0 mmol)を加え、窒素雰囲気下、130℃で5時間攪拌した。

反応は薄層クロマトグラフィーにて追跡し、反応終了後、溶剤を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶液: 塩化メチレン/メタノール=20/1、v/v)を用いて精製し、標記化合物を得た(0.97 g、収率 60%)。

¹H NMR スペクトル(DMSO, 400 MHz), δ : 1.27(3H, t, J = 7.4 Hz), 2.62(2H, q, J = 7.4 Hz), 6.06(1H, s), 6.37(2H, m), 6.96(2H, m), 7.01-7.09(4H, m), 8.91(2H, brs), 9.27(2H, m)。

マスマスペクトル(EI), m/z: 322 (M⁺)。

(製造例 3)

2-メチル-N-(3-ヒドロキシフェニル)-N'-(3-メトキシフェニル)ピリミジン-4,6-ジアミン (例示化合物番号 1-108)

(3A) 2-メチル-4-クロロ-6-(3-ヒドロキシフェニルアミノ)ピリミジン

2-エチル-1H-ピリミジン-4,6-ジオンに代えて2-メチル-1H-ピリミジン-4,6-ジオンを用いて、製造例2Aに記載した方法に準じて調製した4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジン(1.63 g, 10.0 mmol)を3-アミノフェノール(1.09 g, 10.0 mmol)の2-エトキシエタノール(5.0 mL)溶液に徐々に加え、反応混合物を130℃で4時間加熱した。反応は薄層クロマトグラフィーにて追跡し、反応終了後、反応混合物を室温にまで冷却し、析出した白色粉末を濾取した。濾取した粗生成物を更に精製することなく次の反応に用いた(1.76 g, 粗収率 75%)。¹H NMR スペクトル(DMSO, 400 MHz), δ : 2.42(3H, s), 6.50(1H, m), 6.73(1H, s), 7.05(1H, m), 7.12(1H, m), 7.19(1H, s), 10.00(1H, s)。マススペクトル(EI), m/z: 234 (M-H⁺)。

(3B) 2-メチル-N-(3-ヒドロキシフェニル)-N'-(3-メトキシフェニル)ピリミジン-4,6-ジアミン

2-メチル-4-クロロ-6-(3-ヒドロキシフェニルアミノ)ピリミジン(0.71 g, 3.0 mmol)を3-メトキシアニリン(0.37 g, 3.0 mmol)の2-エトキシエタノール(2.0 mL)溶液に窒素雰囲気下加え、反応混合物を130℃で5時間攪拌した。

反応は薄層クロマトグラフィーにて追跡し、反応終了後、溶剤を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶液: 塩化メチレン/メタノール=20/1, v/v)を用いて精製し、標記化合物を得た(0.48 g, 収率 50%)。

¹H NMR スペクトル(CDCl₃, 400 MHz), δ : 2.40(3H, s), 3.75(3H, s), 6.16(1H, s), 6.59-6.74(4H, m), 6.75(1H, t, J = 2.2 Hz), 6.83(1H, t, J = 2.2 Hz), 6.95(2H, brs), 7.13(1H, t, J = 8.0 Hz), 7.18(1H, t, J = 8.0 Hz)。

マススペクトル(EI), m/z: 322 (M⁺)。

(製造例4)

2-メチル-N,N'-ビス(3-ヒドロキシフェニル)ピリミジン-4,6-ジアミン(例示化合物番号1-2)

4,6-ジクロロ-2-エチルピリミジンの代りに4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジンを用いて、製造例2Bに記載した方法に準じて標記化合物を得た(収率60%)。

^1H NMR スペクトル(DMSO, 400 MHz), δ : 2.35(3H, s), 6.05(1H, s), 6.35(2H, m), 6.92(2H, m), 7.00-7.10(4H, m), 8.95(1H, brs), 9.30(1H, s)。

マスマスペクトル(EI), m/z : 308 (M^+)。

(製造例5)

N,N'-ビス(3-ヒドロキシフェニル)ピリミジン-4,6-ジアミン(例示化合物番号1-1)

4,6-ジクロロ-2-エチルピリミジンの代りに4,6-ジクロロピリミジンを用いて、製造例2Bに記載した方法に準じて標記化合物を得た(収率60%)。

^1H NMR スペクトル(DMSO, 400 MHz), δ : 6.20(1H, s), 6.38(2H, m), 6.92(2H, m), 7.01-7.13(4H, m), 8.25(1H, s), 9.02(1H, s), 9.31(1H, s)。

マスマスペクトル(EI), m/z : 294 (M^+)。

(製造例6)

N,N'-ビス(3-ヒドロキシフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン(例示化合物番号2-1)

4,6-ジクロロ-2-エチルピリミジンの代りに2,4-ジクロロピリミジンを用いて、製造例2Bに記載した方法に準じて標記化合物を得た(収率80%)。

^1H NMR スペクトル(DMSO, 400 MHz), δ : 6.46(2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.63(2H, m), 6.85(1H, s), 6.95-7.06(2H, m), 7.10-7.30(3H, m), 7.93(1H, d, $J = 8.2$ Hz), 9.62(1H, brs), 10.47(1H, s), 10.80(1H, s)。

マスマスペクトル(EI), m/z : 294 (M^+)。

(製造例 7)

5,6-ジメチル-N,N'-ビス(3-ヒドロキシフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン (例示化合物番号 2-11)

4,6-ジクロロ-2-エチルピリミジンの代わりに 2,4-ジクロロ-5,6-ジメチルピリミジンを用いて、製造例 2 B に記載した方法に準じて標記化合物を得た(収率 78%)。

^1H NMR スペクトル (DMSO, 400 MHz), δ : 2.12 (3H, s), 2.37 (3H, s), 6.49 (1H, dd, $J = 1.6, 8.2$ Hz), 6.67 (2H, m), 6.88 (1H, t, $J = 1.6$ Hz), 6.94-7.20 (2H, m), 7.06 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.18 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 9.40-9.60 (4H, brs)。

マスペクトル (EI), m/z : 322 (M^+)。

(製造例 8)

2-ブチル-N,N'-ビス(3-ヒドロキシフェニル)ピリミジン-4,6-ジアミン (例示化合物番号 1-6)

4,6-ジクロロ-2-エチルピリミジンの代わりに 4,6-ジクロロ-2-ブチルピリミジンを用いて、製造例 2 B に記載した方法に準じて標記化合物を得た(収率 73%)。

^1H NMR スペクトル (DMSO, 400 MHz), δ : 0.94 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.38 (2H, sextet, $J = 7.5$ Hz), 1.76 (2H, quintet, $J = 7.5$ Hz), 2.64 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.08 (1H, s), 6.44 (1H, dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz), 6.95 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.00 (2H, m), 7.08 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 9.17 (2H, s), 9.40 (2H, s)。

マスペクトル (EI), m/z : 350 (M^+)。

(製造例 9)

2-プロピル-N,N'-ビス(3-ヒドロキシフェニル)ピリミジン-4,6-ジアミン (例示化合物番号 1-4)

4,6-ジクロロ-2-エチルピリミジンの代わりに 4,6-ジクロロ-2-プロピルピリミジンを用いて、製造例 2 B に記載した方法に準じて標記化合物を得た(収率 68%)。

^1H NMR スペクトル (DMSO, 400 MHz), δ : 0.96 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.79 (2H, sextet, $J = 7.2$ Hz), 2.58 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.06 (1H, s), 6.37 (2H, dd, $J = 1.2, 7.6$ Hz), 6.96 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.02–7.07 (4H, m), 8.90 (2H, s), 9.28 (2H, s)。

マススペクトル (EI), m/z : 336 (M^+)。

(製造例 10)

N, N' -ビス (3 -ヒドロキシフェニル) -6 -プロピル -1, 3, 5 -トリアジン -2, 4 -ジアミン (例示化合物番号 4 -11)

2, 4 -ジクロロ -6 -エチル -1, 3, 5 -トリアジンの代わりに 2, 4 -ジクロロ -6 -プロピル -1, 3, 5 -トリアジンを用いて、製造例 1 B に記載した方法に準じて標記化合物を得た (収率 62%)。

^1H NMR スペクトル (DMSO, 400 MHz), δ : 0.96 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.77 (2H, sextet, $J = 7.2$ Hz), 2.51 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.42 (2H, dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz), 7.05 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.14 (2H, brs), 7.31 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 9.26 (2H, brs), 9.51 (2H, brs)。

マススペクトル (EI), m/z : 337 (M^+)。

(製造例 11)

N -エチル -N, N' -ビス (3 -ヒドロキシフェニル) -2 -メチルピリミジン 4, 6 -ジアミン (例示化合物番号 1 -30)

3 -メトキシアニリンの代わりに 3 -エチルアミノフェノールを用いて、製造例 3 B に記載した方法に準じて標記化合物を得た (収率 45%)。

^1H NMR スペクトル (DMSO, 400 MHz), δ : 1.06 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.32 (3H, s), 3.87 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 5.39 (1H, s), 6.25 (1H, dd, $J = 2.2, 8.0$ Hz), 6.61 (1H, m), 6.66 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.71 (1H, dd, $J = 2.2, 8.0$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.92 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.05 (1H, m), 7.25 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 8.28 (1H, s), 8.68 (1H, s), 9.17 (1H, brs), 9.65 (2H, brs)。

マススペクトル (EI), m/z : 336 (M^+)。

(製造例 12)

N, N' -ビス (3-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-3, 6-ジアミン (例示化合物番号 5-1)

4, 6-ジクロロ-2-エチルピリミジンの代りに 3, 6-ジクロロピリダジンをを用いて、製造例 2 B に記載した方法に準じて標記化合物を得た (収率 55%)。

^1H NMR スペクトル (DMSO, 400 MHz), δ : 6.28 (2H, dd, $J = 2.2, 7.7$ Hz), 6.96-7.07 (4H, m), 7.06 (2H, s), 7.44 (2H, t, $J = 2.2$ Hz), 8.78 (1H, s), 9.23 (1H, s)。

マスペクトル (EI), m/z : 294 (M^+)。

(製造例 13)

2-アミノ-N, N' -ビス (3-ヒドロキシフェニル) ピリミジン-4, 6-ジアミン (例示化合物番号 1-22)

4, 6-ジクロロ-2-エチルピリミジンの代りに 2-アミノ-4, 6-ジクロロピリミジンをを用いて、製造例 2 B に記載した方法に準じて標記化合物を得た (収率 55%)。

^1H NMR スペクトル (DMSO, 400 MHz), δ : 5.49 (1H, s), 6.35 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.75 (2H, brs), 6.77-6.86 (4H, m), 6.96 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 9.14 (2H, brs), 9.36 (2H, brs)。

マスペクトル (FAB), m/z : 310 ($M+H^+$)。

(製造例 14)

2-メチルチオ-N, N' -ビス (3-ヒドロキシフェニル) ピリミジン-4, 6-ジアミン (例示化合物番号 1-20)

4, 6-ジクロロ-2-エチルピリミジンの代りに 4, 6-ジクロロ-2-メチルチオピリミジンをを用いて、製造例 2 B に記載した方法に準じて標記化合物を得た (収率 62%)。

^1H NMR スペクトル (DMSO, 400 MHz), δ : 2.48 (3H, s), 5.91 (1H, s), 6.39 (2H, dd, $J = 1.4, 8.0$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.99 (2H, m), 7.06 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 9.01 (2H, s), 9.31 (2H, s)。

マスペクトル (EI), m/z : 340 (M^+)。

(製造例 15)

2-メチルチオ-N,N'-ジエチル-N,N'-ビス(3-ヒドロキシフェニル)ピリミジン-4,6-ジアミン(例示化合物番号1-71)

4,6-ジクロロ-2-エチルピリミジンの代わりに4,6-ジクロロ-2-メチルチオ-ピリミジンを用い、3-アミノフェノールの代わりに3-エチルアミノフェノールを用いて、製造例2Bに記載した方法に準じて標記化合物を得た(収率43%)。

^1H NMR スペクトル(DMSO, 400 MHz), δ : 1.04(6H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.42(3H, s), 3.80(4H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.87(1H, s), 6.50-6.60(6H, m), 7.09(2H, t, $J = 8.0$ Hz), 9.42(2H, brs)。

マスマスペクトル(EI), m/z : 396 (M^+)。

(製造例 16)

6-ブトキシ-N,N'-ビス(3-ヒドロキシフェニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン(例示化合物番号4-81)

2,4-ジクロロ-6-エチル-1,3,5-トリアジンの代わりに6-ブトキシ-2,4-ジクロロ-1,3,5-トリアジン(10.0 mmol)を用いて、製造例1Bに記載した方法に準じて標記化合物を得た(収率62%)。

^1H NMR スペクトル(DMSO, 400 MHz), δ : 0.94(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.42(2H, sextet, $J = 7.2$ Hz), 1.70(2H, quintet, $J = 7.2$ Hz), 4.31(2H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.43(2H, dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz), 7.05(2H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.14(2H, brs), 7.25(2H, brs), 9.28(2H, brs), 9.45(2H, brs)。

マスマスペクトル(FAB), m/z : 368 ($M+H^+$)。

(製造例 17)

6-ブトキシ-N,N'-ジエチル-N,N'-ビス(3-ヒドロキシフェニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン(例示化合物番号4-85)

2,4-ジクロロ-6-エチル-1,3,5-トリアジンの代わりに6-ブトキシ-2,4-ジクロロ-1,3,5-トリアジンを用い、3-アミノフェノールの代わりに3-エチルアミノフェノールを用いて、製造例1B

に記載した方法に準じて標記化合物を得た(収率 47%)。

^1H NMR スペクトル(DMSO, 400 MHz), δ : 0.83(3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.08(6H, m), 1.24(2H, m), 1.52(2H, m), 3.79(4H, m), 4.02(2H, m), 6.60 – 6.70(6H, m), 7.15(2H, t, $J = 8.0$ Hz)。

マスペクトル(FAB), m/z : 424 ($M+H^+$)。

(製造例 18)

N, N' – ビス (3 – ヒドロキシフェニル) – 5 – ニトロピリミジン – 4, 6 – ジアミン (例示化合物番号 1 – 173)

4, 6 – ジクロロ – 2 – エチルピリミジンの代わりに 4, 6 – ジクロロ – 5 – ニトロピリミジンを用いて、製造例 2 B に記載した方法に準じて標記化合物を得た(収率 80%)。

^1H NMR スペクトル(DMSO, 400 MHz), δ : 6.65(2H, m), 7.95(2H, m), 7.10 – 7.22(4H, m), 8.20(1H, s), 9.60(2H, m), 10.80(2H, brs)。

マスペクトル(EI), m/z : 339 (M^+)。

(製造例 19)

N, N' – ビス (3 – ヒドロキシ – 2 – メチルフェニル) ピリミジン – 4, 6 – ジアミン (例示化合物番号 1 – 86)

4, 6 – ジクロロ – 2 – エチルピリミジンの代わりに 4, 6 – ジクロロピリミジンを用い、3 – アミノフェノールの代わりに 3 – アミノ – 2 – メチルフェノールを用いて、製造例 2 B に記載した方法に準じて標記化合物を得た(収率 40%)。

^1H NMR スペクトル(DMSO, 400 MHz), δ : 1.95(6H, s), 5.48(1H, s), 6.61(2H, d, $J = 5.3$ Hz), 6.73(2H, d, $J = 5.3$ Hz), 6.92(2H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.00(1H, s), 8.29(1H, s), 9.30(1H, brs)。

マスペクトル(EI), m/z : 322 (M^+)。

(製造例 20)

N, N' – (3 – ヒドロキシ – 2 – メチルフェニル) ピリミジン – 2, 4 – ジアミン (例示化合物番号 2 – 101)

4, 6 – ジクロロ – 2 – エチルピリミジンの代わりに 2, 4 – ジクロロピ

リミジン (0.74 g, 5.0 mmol) を用い、3-アミノフェノールの代りに3-アミノ-2-メチルフェノールを用いて、製造例 2 B に記載した方法に準じて標記化合物を得た (収率 50%)。

マススペクトル (EI), m/z : 322 (M^+)。

(製造例 2 1)

N, N'-ビス (3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) ピリミジン-4, 6-ジアミン (例示化合物番号 1-88)

4, 6-ジクロロ-2-エチルピリミジンの代りに 4, 6-ジクロロピリミジンを用い、3-アミノフェノールの代りに 3-アミノ-4-メトキシフェノールを用いて、製造例 2 B に記載した方法に準じて標記化合物を得た (収率 67%)。

^1H NMR スペクトル (DMSO, 400 MHz), δ : 3.73 (6H, s), 5.93 (1H, s), 6.81 (4H, m), 7.00 (2H, s), 8.12 (1H, s), 8.71 (1H, brs), 8.99 (1H, brs)。
マススペクトル (EI), m/z : 354 (M^+)。

(製造例 2 2)

6-メチル-N, N'-ビス (3-ヒドロキシフェニル) ピリミジン-2, 4-ジアミン (例示化合物番号 2-6)

4, 6-ジクロロ-2-エチルピリミジンの代りに 2, 4-ジクロロ-6-メチルピリミジンを用いて、製造例 2 B に記載した方法に準じて標記化合物を得た (収率 71%)。

^1H NMR スペクトル (DMSO, 400 MHz), δ : 2.36 (3H, s), 6.17 (1H, s), 6.46 (1H, dd, $J = 1.9, 8.5$ Hz), 6.50 (1H, dd, $J = 1.9, 8.5$ Hz), 6.94 (1H, s), 7.01-7.12 (3H, m), 7.20 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 9.35 (1H, s), 9.44 (1H, s), 9.50 (1H, brs), 9.80 (1H, brs)。

マススペクトル (EI), m/z : 308 (M^+)。

(製造例 2 3)

2-メチル-N-(3-クロロフェニル)-N'-(3-ヒドロキシフェニル) ピリミジン-4, 6-ジアミン (例示化合物番号 1-161)

3-メトキシアニリンの代りに 3-クロロアニリンを用いて、製造例

3 Bに記載した方法に準じて標記化合物を得た(収率 57%)。

^1H NMR スペクトル(CDCl_3 , 400 MHz), δ : 3.49(3H, s), 6.10(1H, s), 6.62(1H, dd, $J = 2.0, 7.6$ Hz), 6.73–6.78(3H, m), 7.04–7.11(2H, m), 7.17–7.25(2H, m), 7.33(1H, t, $J = 2.0$ Hz)。

マスペクトル(EI), m/z : 326 (M^+)。

(製造例 2 4)

2-メチル-N,N'-ビス(4,6-ジフルオロ-3-ヒドロキシフェニル)ピリミジン-4,6-ジアミン(例示化合物番号 1-171)

4,6-ジクロロ-2-エチルピリミジンの代りに4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジンを用い、3-アミノフェノールの代りに5-アミノ-2,4-ジフルオロフェノールを用いて、製造例 2 Bに記載した方法に準じて標記化合物を得た(収率 57%)。

^1H NMR スペクトル(DMSO, 400 MHz), δ : 2.30(3H, s), 5.77(1H, s), 7.21(2H, t, $^3J_{\text{HF}} = 11.0$ Hz), 7.41(2H, t, $^4J_{\text{HF}} = 8.8$ Hz), 8.58(2H, brs), 9.79(2H, brs)。

マスペクトル(EI), m/z : 380 (M^+)。

(製造例 2 5)

2-イソプロピル-N,N'-ビス(3-ヒドロキシフェニル)ピリミジン-4,6-ジアミン(例示化合物番号 1-5)

4,6-ジクロロ-2-エチルピリミジンの代りに4,6-ジクロロ-2-イソプロピルピリミジンを用いて、製造例 2 Bに記載した方法に準じて標記化合物を得た(収率 65%)。

^1H NMR スペクトル(CD_3OD , 400 MHz), δ : 1.32(6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.88(1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 6.08(1H, s), 6.47(2H, ddd, $J = 0.9, 2.2, 8.1$ Hz), 6.90(2H, ddd, $J = 0.9, 2.2, 8.1$ Hz), 6.98(2H, t, $J = 2.2$ Hz), 7.09(2H, t, $J = 8.1$ Hz)。

マスペクトル(EI), m/z : 336 (M^+)。

(製造例 2 6)

2-メチル-N,N'-ビス(3-ヒドロキシ-5-トリフルオロメチ

ルフェニル) ピリミジン-4,6-ジアミン (例示化合物番号 1-90)

4,6-ジクロロ-2-エチルピリミジンの代りに4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジンを用い、3-アミノフェノールの代りに3-アミノ-5-トリフルオロメチルフェノールを用いて、製造例2Bに記載した方法に準じて標記化合物を得た(収率43%)。

^1H NMR スペクトル(CD_3OD , 400 MHz), δ : 2.46(3H, s), 6.05(1H, s), 6.68(2H, m), 7.30(2H, m), 7.34(2H, t, $J = 2.0$ Hz)。

マススペクトル(EI), m/z : 444 (M^+)。

(製造例27)

N,N'-ビス(3-ヒドロキシフェニル)-6-メチル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン (例示化合物番号4-1)

2,4-ジクロロ-6-エチル-1,3,5-トリアジンの代りに2,4-ジクロロ-6-メチル-1,3,5-トリアジンを用いて、製造例1Bに記載した方法に準じて標記化合物を得た(収率73%)。

^1H NMR スペクトル(DMSO, 400 MHz), δ : 2.29(3H, s), 6.43(2H, dd, $J = 2.4, 8.0$ Hz), 7.06(2H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.13(2H, brs), 7.30(2H, d, $J = 8.0$ Hz), 9.27(2H, brs), 9.53(2H, brs)。

マススペクトル(EI), m/z : 309 (M^+)。

(製造例28)

6-ブチル-N,N'-ビス(3-ヒドロキシフェニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン (例示化合物番号4-21)

2,4-ジクロロ-6-エチル-1,3,5-トリアジンの代りに6-ブチル-2,4-ジクロロ-1,3,5-トリアジンを用いて、製造例1Bに記載した方法に準じて標記化合物を得た(収率68%)。

^1H NMR スペクトル(DMSO, 400 MHz), δ : 0.92(3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.37(2H, sextet, $J = 7/3$ Hz), 1.73(2H, quintet, $J = 8.0$ Hz), 2.51(2H, m), 6.42(2H, dd, $J = 2.5, 8.0$ Hz), 7.05(2H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.13(2H, s), 7.31(2H, d, $J = 8.0$ Hz), 9.26(2H, brs), 9.51(2H, brs)。

マススペクトル(EI), m/z : 351 (M^+)。

(製造例 29)

N, N' - ジメチル - N, N' - ビス (3 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 4, 6 - ジアミン (例示化合物番号 1 - 28)

4, 6 - ジクロロ - 2 - エチルピリミジンの代りに 4, 6 - ジクロロピリミジンを用い、3 - アミノフェノールの代りに 3 - メチルアミノフェノールを用いて、製造例 2 B に記載した方法に準じて標記化合物を得た (収率 43%)。

¹H NMR スペクトル (DMSO, 400 MHz), δ : 3.28 (6H, s), 5.50 (1H, s), 6.54 - 6.64 (6H, m), 7.11 (2H, t, J = 8.0 Hz), 8.21 (1H, s), 9.50 (2H, brs)。マススペクトル (EI), m/z: 340 (M⁺)。

(製造例 30)

2 - メチル - N, N' - ジメチル - N, N' - ビス (3 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 4, 6 - ジアミン (例示化合物番号 1 - 31)

4, 6 - ジクロロ - 2 - エチルピリミジンの代りに 4, 6 - ジクロロ - 2 - メチルピリミジンを用い、3 - アミノフェノールの代りに 3 - メチルアミノフェノールを用いて、製造例 2 B に記載した方法に準じて標記化合物を得た (収率 45%)。

¹H NMR スペクトル (DMSO, 400 MHz), δ : 2.31 (3H, s), 3.28 (6H, s), 5.35 (1H, s), 6.53 - 6.61 (6H, m), 7.09 (2H, t, J = 8.0 Hz), 9.48 (2H, brs)。

マススペクトル (EI), m/z: 336 (M⁺)。

(製造例 31)

6 - イソブチル - N, N' - ビス (3 - ヒドロキシフェニル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン (例示化合物番号 4 - 26)

2, 4 - ジクロロ - 6 - エチル - 1, 3, 5 - トリアジンの代りに 6 - イソブチル - 2, 4 - ジクロロ - 1, 3, 5 - トリアジンを用いて、製造例 1 B に記載した方法に準じて標記化合物を得た (収率 50%)。

¹H NMR スペクトル (DMSO, 400 MHz), δ : 0.99 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.42 (1H, m), 2.49 (2H, d, J = 7.2 Hz), 6.54 (2H, dd, J = 1.5, 8.0 Hz), 7.00

-7.09 (2H, m), 7.11 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.21 (2H, m)。

マススペクトル (EI), m/z : 351 (M^+)。

(製造例 3 2)

6-エチル-N,N'-ビス(3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン (例示化合物番号 4-2 1 2)

3-アミノフェノールの代わりに3-アミノ-3-メチルフェノールを用いて、製造例 1 B に記載した方法に準じて標記化合物を得た (収率 55%)。

^1H NMR スペクトル (DMSO, 400 MHz), δ : 1.13 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.96 (6H, s), 2.51 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.98 (2H, brs), 7.02 (2H, d, $J = 8.0$ Hz)。

マススペクトル (EI), m/z : 351 (M^+)。

(製造例 3 3)

6-*t*-ブチル-N,N'-ビス(3-ヒドロキシフェニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン (例示化合物番号 4-3 6)

2,4-ジクロロ-6-エチル-1,3,5-トリアジンの代わりに6-*t*-ブチル-2,4-ジクロロ-1,3,5-トリアジンを用いて、製造例 1 B に記載した方法に準じて標記化合物を得た (収率 48%)。

^1H NMR スペクトル (DMSO, 400 MHz), δ : 1.32 (9H, s), 6.43 (2H, dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz), 7.06 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.20 (2H, brs), 7.34 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 9.27 (2H, brs), 9.39 (2H, brs)。

マススペクトル (EI), m/z : 351 (M^+)。

(製造例 3 4)

6-*s*-ブチル-N,N'-ビス(3-ヒドロキシフェニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン (例示化合物番号 4-3 1)

2,4-ジクロロ-6-エチル-1,3,5-トリアジンの代わりに6-*s*-ブチル-2,4-ジクロロ-1,3,5-トリアジンを用いて、製造例 1 B に記載した方法に準じて標記化合物を得た (収率 52%)。

^1H NMR スペクトル (DMSO, 400 MHz), δ : 0.90 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.26 (3H,

d, $J = 6.4$ Hz), 1.59 (1H, ddq, $J = 6.4, 7.4, 14.0$ Hz), 1.83 (1H, ddq, $J = 6.4, 7.4, 14.0$ Hz), 2.60 (1H, ddq, $J = 6.4, 6.4, 6.4$ Hz), 4.00 (2H, brs), 6.51 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.12 (2H, s), 7.27 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 9.40 (1H, brs), 9.90 (1H, brs)。

マススペクトル(EI), m/z : 351 (M^+)。

(実施例 1)

MTT還元能低下抑制作用

HeLa細胞は、大日本製薬から購入したものを用いた。

HeLa細胞を、96ウエルマイクロプレートに1,000個/ウエルとなるように、10%非働化FBS (Fetal Bovine Serum, ウシ胎児血清) を含むMEM培地 (Minimum essential medium: SIGMA CHEMICAL 社製) に懸濁して播種し、5% CO_2 存在下、37℃でインキュベータにて一晩培養した。

被検化合物をジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、DMSOの最終濃度が0.1重量%以下になるようにMEM培地で希釈して前日播種した細胞に添加し、 β アミロイド蛋白 ($A\beta 1-40$: SIGMA CHEMICAL 社製) をMEM培地に溶解したものを、 $A\beta 1-40$ が最終濃度100 ng/mLとなるように添加した。5%非働化FBSを含むMEM培地100 μ L/ウエルで、5% CO_2 存在下、37℃でインキュベータを使用して一晩培養した。

なお、 $A\beta 1-40$ は緩衝液に溶解して、一晩放置することによりアミロイドを凝集させてから使用した。

被検化合物の阻害率を求めるため、細胞のみのもの、細胞に $A\beta 1-40$ を加えたもの、細胞に被検化合物のみを加えたものも、同様の条件で一晩インキュベーションした。

翌日、MTT [3-(4,5-dimethylthiazole-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide: 和光純薬工業社製] をリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) で5 mg/mLに調製したものを10 μ L/ウエル添加し、5% CO_2 存在下、37℃で2時間インキュベーションした後、培地を除き、生成

したホルマザン色素を100 μ L /ウエルのイソプロパノールを加えて溶解し、マイクロプレートリーダー（モレキュラー・デバイセス社製）を用いて比色定量（A570 nm－A650 nm）を行い、H e L a細胞のMTT還元能の変化を測定した。

被検化合物の阻害率（抑制率）（％）は以下の式により求めた。

$$\text{阻害率（％）} = [(a - b) / (a - c)] \times 100$$

上式中、aは、無処置時のMTT還元能を表し、bは、A β 1－40 および被検化合物添加時のMTT還元能を表し、cは、A β 1－40 単独添加時のMTT還元能を表す。

表6に、H e L a細胞におけるA β 1－40（100 nM）のMTT還元能低下抑制作用を50％阻害濃度（I C 50）として示す。

表6に示すように、本発明の化合物は、優れたMTT還元能低下抑制作用を示した。

表 6

被検化合物	I C 50（ μ m）
製造例1の化合物	3.5
製造例2の化合物	1.9
製造例4の化合物	6.0
製造例5の化合物	9.6
製造例6の化合物	6.7
製造例8の化合物	5.5
製造例9の化合物	2.4
製造例10の化合物	4.2
製造例13の化合物	5.5
製造例18の化合物	3.8

製造例 27 の化合物	2. 4
製造例 33 の化合物	2. 2
製造例 34 の化合物	4. 1
製造例 35 の化合物	2. 1
製造例 36 の化合物	5. 8

4- (7-ヒドロキシ-2, 4, 4-トリメチルクロマン-4-イル) ベンゼン-1, 3-ジオールについて、上記試験方法と同様にして、MTT還元能低下抑制作用を50%阻害濃度 (IC₅₀) として測定し、得られた測定値は、12 μ Mであった。

(実施例 2)

長期増強障害抑制作用

長期増強障害抑制作用についての試験方法の詳細は、J. Neurosci., Vol. 20, 2003-10 (2000) に記載の方法に準じて行った。すなわち、3週令乃至4週令のウィスタ系雄性ラットの脳の海馬から厚さ400 μ mの急性切片を作成し、 β アミロイド蛋白 ($A\beta$ 1-42: SIGMA CHEMICAL 社製) および製造例 1 又は 12 の化合物を溶解した人工脳脊髄液に急性切片を浸漬し、5時間の前処理をした。

製造例 1 の化合物を用いた測定では、人工脳脊髄液中の $A\beta$ 1-42 の濃度は500 nMであり、製造例 1 の化合物の濃度は1 μ g/mL であった。製造例 12 の化合物を用いた測定では、人工脳脊髄液中の $A\beta$ 1-42 の濃度は1 μ Mであり、製造例 12 の化合物の濃度は3 μ g/mL であった。なお、 $A\beta$ 1-42 は、一晩放置することによりアミロイドを凝集させてから使用した。

前処理をした急性切片に、100 Hz で100パルスの高頻度刺激を適用し、細胞外記録法により場の興奮性シナプス後電位 (field excitatory postsynaptic potential: fEPSP) を測定した。

高頻度刺激を適用してから30秒ごとに fEPSP を測定し、fEPSP の傾き (fEPSP slope 値、単位は[%]) を計測し、0~20分、2

0～40分、40～60分の間の fEPSP slope 値の平均値を求めた。この実験を5回繰り返し行った。結果を表7に示す。表中の値は、5回の実験で得られた5個の平均値の平均の値±標準誤差である。表中、「実験1」は製造例1の化合物を用いた測定を表し、「実験2」は製造例12の化合物を用いた測定を表し、「Aβ」はAβ1-42を表す。

対照群として、人工脳脊髄液のみで前処理した急性切片と、Aβ1-42を溶解した人工脊髄液で前処理した急性切片と、製造例1又は12の化合物のみを溶解した人工脳脊髄液で前処理した急性切片について、同様の条件で fEPSP [mV] を測定し、fEPSP slope 値 [%] の平均値を求めた。

表 7

	fEPSP slope 値 [%]		
	0-20[分]	20-40[分]	40-60[分]
<u>実験 1</u>			
対照群	158.8±5.2	157.5±4.2	155.6±5.4
Aβ (500nM)	145.8±5.8	136.1±4.0	113.0±2.6
製造例 1 の化合物 (1 μg/mL)	155.3±3.4	156.5±3.9	155.8±5.0
Aβ (500nM)			
+製造例 1 の化合物 (1 μg/mL)	150.0±8.4	149.6±6.9	151.2±7.5
<u>実験 2</u>			
対照群	145.8±5.8	136.1±4.0	113.0±2.6
Aβ (1 μM)	132.3±8.8	114.4±6.4	103.7±5.4
製造例 12 の化合物 (3 μg/mL)	175.3±7.4	162.9±9.8	160.8±10.3
Aβ (1 μM)			
+製造例 12 の化合物 (3 μg/mL)	161.7±2.6	148.1±3.1	146.2±4.6

対照群では高頻度刺激を適用することにより60分間にわたり、シナプス伝達の増強が認められた。しかし、 $A\beta$ 1-42 で5時間の前処置を施した切片群では、長期増強は誘導されたものの、その維持が障害された。

これに対し、単独では無作用である製造例1又は製造例12で合成した化合物を $A\beta$ 1-42と共に5時間の前処置をすることにより、 $A\beta$ 1-42によるLTPの障害が抑制された。

表7に示すように、本発明の化合物は、 $A\beta$ によるシナプス伝達の障害に対する優れた抑制作用を示した。

4-(7-ヒドロキシ-2,4,4-トリメチルクロマン-4-イル)ベンゼン-1,3-ジオール(下記表において、化合物Aと記す。)について、上記試験方法と同様にして、fEPSP slope 値[%]の平均値を求めた。得られた測定値を下記に示す。

表 8

	fEPSP slope 値[%]		
	0-20[分]	20-40[分]	40-60[分]
対照群	158.7 \pm 5.1	157.5 \pm 4.1	155.5 \pm 5.3
$A\beta$ (1 μ M)	133.5 \pm 9.5	123.8 \pm 6.6	122.8 \pm 7.1
化合物A (1 μ g/mL)	168.6 \pm 13.0	146.6 \pm 15.9	149.7 \pm 16.1
$A\beta$ (1 μ M)	159.5 \pm 6.6	142.8 \pm 5.4	137.3 \pm 4.5
+化合物A (1 μ g/mL)			

(実施例3)

$A\beta$ の線維化阻害作用および線維状 $A\beta$ の分解作用

$A\beta$ の線維化阻害作用および線維状 $A\beta$ の分解作用について、チオフラビン結合アッセイ法を用いて評価した。試験方法の詳細は、J. Biol. Chem., vol. 274, 25945-25952 (1999)

に記載の方法に準じておこなった。

A β の線維化阻害作用の測定では、A β 1-42の濃度は25 μ Mであり、製造例4又は製造例12で合成された化合物の濃度は、各々100 μ g/mLであった。A β 1-42のみ、及びA β 1-42に製造例4若しくは製造例12で合成された化合物を添加したものを、37℃で2日間インキュベーションして、A β の線維化阻害作用の測定を行った。

線維状A β の分解作用の測定では、A β 1-42の濃度は25 μ Mであり、製造例4又は製造例12で合成された化合物の濃度は各々100 μ g/mLであった。A β 1-42を37℃で2日間乃至3日間インキュベーションした後、製造例4若しくは製造例12で合成された化合物を添加したもの、及び添加しないA β 1-42を、更に2日間インキュベーションして、線維状A β の分解作用の測定を行った。

A β の線維化阻害作用と線維状A β の分解作用の測定は、上記前処理により各々得られたサンプル100 μ L、蒸留水800 μ L、グリシン(100 mM) 1 mL及びチオフラビン(100 μ M) 50 μ Lをキュベットに入れて、励起波長435 nm、蛍光波長490 nmでの蛍光度を測定して行った。

結果を、表9に示す。表中の値は、A β 1-42 (25 μ M)のみをインキュベーションし得られたサンプルについて、上記と同様の方法で、励起波長435 nm、蛍光波長490 nmでの蛍光度を測定して得られた蛍光強度を100%として百分率で算出したものであり、3回乃至9回の実験で得られた3個乃至9個の平均値の平均値 \pm 標準誤差である。表中、「実験3」は製造例4の化合物を用いた測定を表し、「実験4」は製造例12の化合物を用いた測定を表し、「A β 」はA β 1-42を示す。

表 9

線維化阻害作用 (蛍光強度%)	線維分解作用 (蛍光強度%)
--------------------	-------------------

実験 3

A β (25 μ M)	100.00 \pm 1.18	100.00 \pm 8.88
A β (25 μ M)	16.26 \pm 5.30	30.63 \pm 1.26
+ 製造例 4 の化合物 (100 μ g/mL)		

実験 4

A β (25 μ M)	100.00 \pm 2.24	100.00 \pm 2.07
A β (25 μ M)	1.69 \pm 1.324	28.49 \pm 5.17
+ 製造例 12 の化合物 (100 μ g/mL)		

A β 単独では強いチオフラビン蛍光が認められた。このことは A β が線維を形成したことを示す。しかし、線維形成前に製造例 4 の化合物又は製造例 12 の化合物を添加して得られたサンプルでは、チオフラビン蛍光は減弱し、A β の線維化が阻害されたことが示された。同様の結果が、線維形成後に製造例 4 の化合物又は製造例 12 の化合物を添加して得られたサンプルでも認められ、線維状 A β が分解されたことが示された。

表 8 に示すように、本発明の化合物は、A β の線維化を阻害する作用と同時に、形成された A β の線維を分解する作用を有することが明らかとなった。

(製剤例 1) 製造例 1 の化合物の散剤

製造例 1 の化合物 5 g、乳糖 895 g 及びトウモロコシデンプン 100 g をブレンダーで混合すると、散剤が得られる。

(製剤例 2) 製造例 1 の化合物の顆粒剤

製造例 1 の化合物 5 g、乳糖 865 g 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 100 g を混合した後、10% ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 300 g を加えて練合する。これを押し出し造粒機を用いて造粒し、乾燥すると顆粒剤が得られる。

(製剤例 3) 製造例 1 の化合物のカプセル剤

製造例 1 の化合物 5 g、乳糖 115 g、トウモロコシデンプン 58

g 及びステアリン酸マグネシウム 2 g を V 型混合機を用いて混合した後、3 号カプセルに 180 mg ずつ充填するとカプセル剤が得られる。

(製剤例 4) 製造例 1 の化合物の錠剤

製造例 1 の化合物 5 g、乳糖 90 g、トウモロコシデンプン 34 g、結晶セルロース 20 g 及びステアリン酸マグネシウム 1 g をブレンダーで混合した後、錠剤機で打錠すると錠剤が得られる。

[産業上の利用可能性]

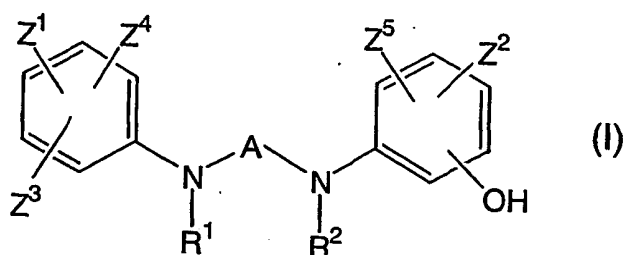
前記一般式 (I) を有する化合物を含有する本発明の医薬は、 β アミロイド蛋白により引起される MTT 還元能低下に対する抑制作用または海馬神経細胞の長期増強障害に対する抑制作用に優れるので、アルツハイマー病の予防薬または治療薬として有用である。

本発明のアミロイド蛋白線維化抑制剤は、アミロイド蛋白の線維化に対する抑制作用及び線維化したアミロイド蛋白の分解作用に優れるので、アミロイドーシス、例えば、アルツハイマー病、2 型糖尿病、免疫グロブリン性アミロイドーシス、反応性アミロイドーシス、家族性アミロイドーシス、透析関連アミロイドーシス、老人性アミロイドーシス、脳血管アミロイドーシス、遺伝性アミロイド性脳出血、クロイツフェルト・ヤコブ病、牛海綿状脳症、スクレピー、甲状腺髄様癌、インスリノーマ、限局性心房性アミロイド、皮膚アミロイドーシス、限局性結節性アミロイドーシスの予防剤又は治療剤として有用であり、好ましくは、アルツハイマー病、2 型糖尿病、透析関連アミロイドーシス、家族性アミロイドーシス、クロイツフェルト・ヤコブ病又は牛海綿状脳症の予防剤又は治療剤として有用であり、特に好ましくは、アルツハイマー病又は 2 型糖尿病の予防剤又は治療剤として有用である。

また、本発明の含窒素芳香複素環誘導体またはその薬理学上許容される塩は、温血動物用（特に、ヒト用）のアルツハイマー病の予防薬若しくは治療薬、又はアミロイド蛋白線維化抑制剤として有用である。

請 求 の 範 囲

1. 下記一般式 (I)



[式中、

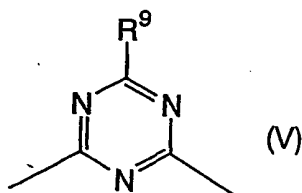
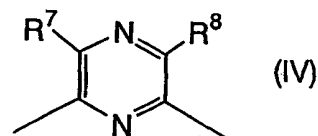
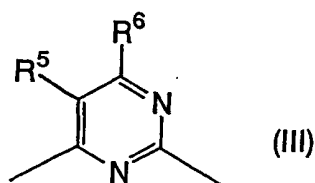
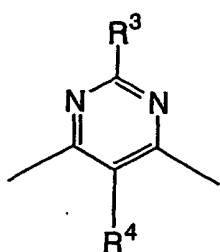
R^1 及び R^2 は、各々独立に、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示し、

Z^1 及び Z^2 は、各々独立に、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、ハロゲン化 C_1-C_6 アルキル基又はハロゲン原子を示し、

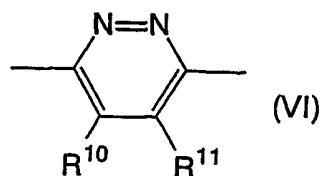
Z^3 は、 C_1-C_6 アルコキシ基、メルカプト基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、アミノ基、モノーもしくはジ- C_1-C_6 アルキルアミノ基、水酸基又はハロゲン原子を示し、

Z^4 及び Z^5 は、各々独立に、水素原子又はハロゲン原子を示し、

A は、下記式 (II) 乃至 (VI)



または



(式中、

R^3 は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、メルカプト基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、アミノ基、モノーもしくはジ- C_1-C_6 アルキルアミノ基又は水酸基を示し、

R^4 は、水素原子又はニトロ基を示し、

R^5 は、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示し、

R^6 は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、メルカプト基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、アミノ基、モノーもしくはジ- C_1-C_6 アルキルアミノ基又は水酸基を示し、

R^7 及び R^8 は、各々独立に、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、メルカプト基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、アミノ基又はモノーもしくはジ- C_1-C_6 アルキルアミノ基を示し、

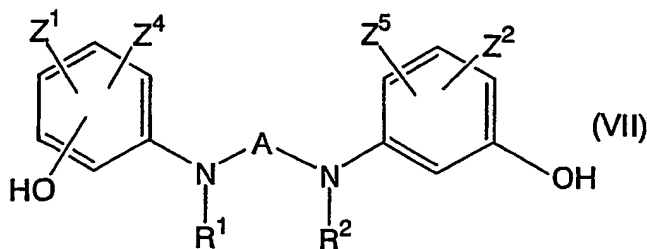
R^9 は、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、メルカプト基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、アミノ基、モノーもしくはジ- C_1-C_6 アルキルアミノ基又は水酸基を示し、

R^{10} 及び R^{11} は、各々独立に、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基又はモノーもしくはジ- C_1-C_6 アルキルアミノ基を示す。)

で表される基を示す。]

で表される含窒素芳香複素環化合物又はその薬理学上許容される塩の少なくとも一つを有効成分として含有するアルツハイマー病の予防薬又は治療薬。

2. 下記一般式 (VII)

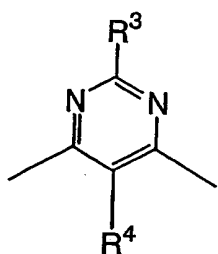


[式中、

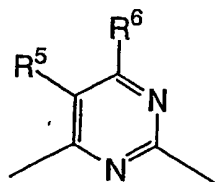
R^1 及び R^2 は、各々独立に、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示し、

Z^1 及び Z^2 は、各々独立に、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アル

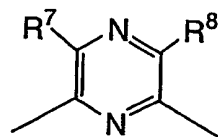
コキシ基、ハロゲン原子又はハロゲン化 C_1-C_6 アルキル基を示し、
 Z^4 及び Z^5 は、各々独立に、水素原子又はハロゲン原子を示し、
 A は、下記式(II)乃至(VI)



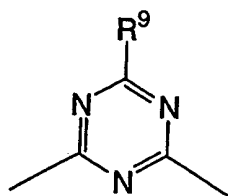
(II)



(III)

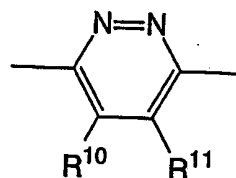


(IV)



(V)

または



(VI)

(式中、

R^3 は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、メルカプト基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、アミノ基、モノーもしくはジ- C_1-C_6 アルキルアミノ基又は水酸基を示し、

R^4 は、水素原子又はニトロ基を示し、

R^5 は、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示し、

R^6 は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、メルカプト基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、アミノ基、モノーもしくはジ- C_1-C_6 アルキルアミノ基又は水酸基を示し、

R^7 及び R^8 は、各々独立に、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、メルカプト基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、アミノ基又はモノーもしくはジ- C_1-C_6 アルキルアミノ基を示し、

R^9 は、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、メルカプト基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、アミノ基、モノーもしくはジ- C_1-C_6 アルキルアミノ基又は水酸基を示し、

R^{10} 及び R^{11} は、各々独立に、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6

アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基又はモノーもしくはジ- C_1-C_6 アルキルアミノ基を示す。)

で表される基を示す。]

で表される含窒素芳香複素環誘導体又はその薬理学上許容される塩。

3. 請求の範囲第2項において、 R^1 及び R^2 が、各々独立に、水素原子又は C_1-C_2 アルキル基である含窒素芳香複素環誘導体又はその薬理学上許容される塩。

4. 請求の範囲第2項において、 R^1 及び R^2 が、水素原子である含窒素芳香複素環誘導体又はその薬理学上許容される塩。

5. 請求の範囲第2項乃至第4項から選択されるいずれか1項において、Aが、式(II)を有する基(式中、 R^3 が、水素原子、 C_1-C_5 アルキル、 C_1-C_3 アルキルチオ又はモノーもしくはジ- C_1-C_3 アルキルアミノ基であり、 R^4 が、水素原子又はニトロ基である。)、式(III)を有する基(式中、 R^5 及び R^6 が、各々独立に、水素原子又は C_1-C_2 アルキル基である。)、式(IV)を有する基(式中、 R^7 及び R^8 が、各々独立に、水素原子又は C_1-C_2 アルキル基である。)、式(V)を有する基(式中、 R^9 が、 C_1-C_5 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ又は C_1-C_4 アルキルチオ基である。)又は式(VI)を有する基(式中、 R^{10} 及び R^{11} が、各々独立に、水素原子又は C_1-C_3 アルキル基である。)である含窒素芳香複素環誘導体又はその薬理学上許容される塩。

6. 請求の範囲第2項乃至第4項から選択されるいずれか1項において、Aが、式(II)を有する基(式中、 R^3 が、水素原子、 C_1-C_5 アルキル、 C_1-C_3 アルキルチオ又はモノーもしくはジ- C_1-C_3 アルキルアミノ基であり、 R^4 が、水素原子又はニトロ基である。)、式(III)を有する基(式中、 R^5 が、水素原子であり、 R^6 が、メチル又はエチル基である。)、式(IV)を有する基(式中、 R^7 及び R^8 が、水素原子である。)、式(V)を有する基(式中、 R^9 が、 C_1-C_5 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ又は C_1-C_4 アルキルチオ基である。)又は式(VI)を有する基(式中、 R^{10} 及び R^{11} が、水素原子である。)である含窒素芳香複素環誘導体又はその薬理学上許容される塩。

7. 請求の範囲第2項乃至第4項から選択されるいずれか1項において、Aが、式(II)を有する基(式中、 R^3 が、水素原子、 C_1-C_4 アルキル又はアミノ

基であり、 R^4 が、水素原子又はニトロ基である。）、又は式（V）を有する基（式中、 R^9 が、 C_2-C_4 アルキル又はブトキシ基である。）である含窒素芳香複素環誘導体又はその薬理学上許容される塩。

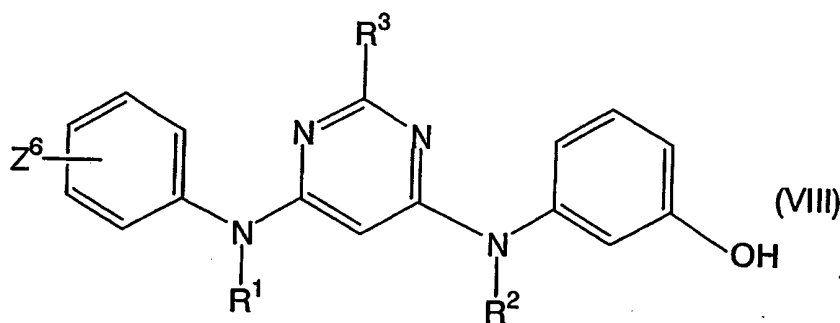
8. 請求の範囲第2項乃至第4項から選択されるいずれか1項において、Aが、式（II）を有する基（式中、 R^3 が、エチル、プロピル又はイソプロピル又はアミノ基であり、かつ、 R^4 が、水素原子であるか、 R^3 が、水素原子であり、かつ、 R^4 が、ニトロ基である。）又は式（V）を有する基（式中、 R^9 が、 C_2-C_4 アルキル基である。）である含窒素芳香複素環誘導体又はその薬理学上許容される塩。

9. 請求の範囲第2項乃至第8項から選択されるいずれか1項において、 Z^1 及び Z^2 が、各々独立に、水素原子又はパラ位のフッ素原子、塩素原子もしくは C_1-C_2 アルキル基であり、 Z^1 が結合するフェニル環上の水酸基がメタ位であり、 Z^4 及び Z^5 が、水素原子である含窒素芳香複素環誘導体又はその薬理学上許容される塩。

10. 請求の範囲第2項乃至第8項から選択されるいずれか1項において、 Z^1 及び Z^2 が、各々独立に、水素原子又はパラ位のフッ素原子、塩素原子もしくは C_1-C_2 アルキル基であり、 Z^1 が結合するフェニル環上の水酸基がメタ位であり、 Z^4 及び Z^5 が、水素原子である含窒素芳香複素環誘導体又はその薬理学上許容される塩。

11. 請求の範囲第2項乃至第8項から選択されるいずれか1項において、 Z^1 及び Z^2 が、水素原子又はパラ位のメチル基であり、 Z^1 が結合するフェニル環上の水酸基がメタ位であり、 Z^4 及び Z^5 が、水素原子である含窒素芳香複素環誘導体又はその薬理学上許容される塩。

12. 下記一般式（VIII）



(式中、

R^1 及び R^2 は、各々独立に、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示し、

R^3 は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、メルカプト基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、アミノ基、モノーもしくはジ- C_1-C_6 アルキルアミノ基又は水酸基を示し、

Z^6 は、 C_1-C_6 アルコキシ基又はハロゲン原子を表す。)

で表されるピリミジン誘導体又はその薬理学上許容される塩。

13. 請求の範囲第12項において、 R^1 及び R^2 が、水素原子であり、 R^3 が、水素原子又は C_1-C_4 アルキル基であり、 Z^6 が、メトキシ基、エトキシ基又は塩素原子であるピリミジン誘導体又はその薬理学上許容される塩。

14. 請求の範囲第2項において、下記より選択されるいずれか1つの含窒素芳香複素環誘導体又はその薬理学上許容される塩；

N, N' -ビス (3-ヒドロキシフェニル) ピリミジン-4, 6-ジアミン、

2-メチル-N, N' -ビス (3-ヒドロキシフェニル) ピリミジン-4, 6-ジアミン、

2-エチル-N, N' -ビス (3-ヒドロキシフェニル) ピリミジン-4, 6-ジアミン、

2-プロピル-N, N' -ビス (3-ヒドロキシフェニル) ピリミジン-4, 6-ジアミン、

2-イソプロピル-N, N' -ビス (3-ヒドロキシフェニル) ピリミジン-4, 6-ジアミン、

2-ブチル-N, N' -ビス (3-ヒドロキシフェニル) ピリミジン-4, 6-ジアミン、

2-アミノ-N, N' -ビス (3-ヒドロキシフェニル) ピリミジン-4, 6-ジアミン、

N, N' -ビス (3-ヒドロキシフェニル) -5-ニトロピリミジン-4, 6-ジアミン、

N, N' -ビス (3-ヒドロキシフェニル) ピリミジン-2, 4-ジアミン、

6-エチル-N, N' -ビス (3-ヒドロキシフェニル) -1, 3, 5-トリアジン-

2,4-ジアミン

N, N' -ビス (3-ヒドロキシフェニル) -6-プロピル-1,3,5-トリアジン
-2,4-ジアミン

6-イソブチル-N, N' -ビス (3-ヒドロキシフェニル) -1,3,5-トリアジ
ン-2,4-ジアミン

6-s-ブチル-N, N' -ビス (3-ヒドロキシフェニル) -1,3,5-トリアジ
ン-2,4-ジアミン

6-t-ブチル-N, N' -ビス (3-ヒドロキシフェニル) -1,3,5-トリアジ
ン-2,4-ジアミン

6-エチル-N, N' -ビス (3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル) -1,3,5-
トリアジン-2,4-ジアミン及び

N, N' -ビス (3-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-3,6-ジアミン。

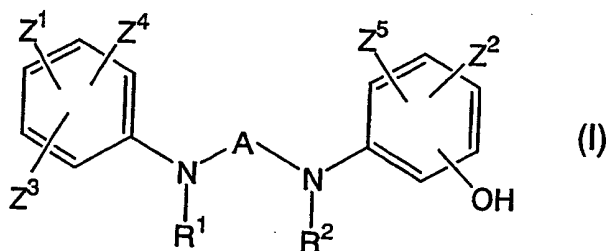
15. 請求の範囲第2項において、下記より選択されるいずれか1つの含窒素
芳香複素環誘導体又はその薬理学上許容される塩；

2-メチル-N, N' -ビス (3-ヒドロキシフェニル) ピリミジン-4,6-ジ
アミン及び

N, N' -ビス (3-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-3,6-ジアミン。

16. 請求の範囲第2項乃至第15項から選択されるいずれか1項に記載の含
窒素芳香複素環誘導体又はその薬理学上許容される塩を有効成分として含有
するアルツハイマー病の予防薬又は治療薬。

17. 下記一般式 (I)



[式中、

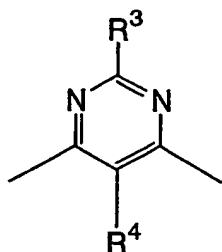
R¹ 及び R² は、各々独立に、水素原子又は C₁-C₆ アルキル基を示し、

Z¹ 及び Z² は、各々独立に、水素原子、C₁-C₆ アルキル基、C₁-C₆ アル
コキシ基、ハロゲン化 C₁-C₆ アルキル基又はハロゲン原子を示し、

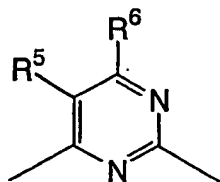
Z^3 は、 C_1-C_6 アルコキシ基、メルカプト基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、アミノ基、モノーもしくはジ- C_1-C_6 アルキルアミノ基、水酸基又はハロゲン原子を示し、

Z^4 及び Z^5 は、各々独立に、水素原子又はハロゲン原子を示し、

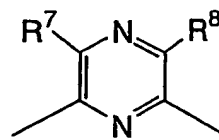
Aは、下記式 (II) 乃至 (VI)



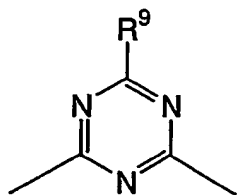
(II)



(III)

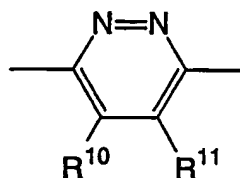


(IV)



(V)

または



(VI)

(式中、

R^3 は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、メルカプト基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、アミノ基、モノーもしくはジ- C_1-C_6 アルキルアミノ基又は水酸基を示し、

R^4 は、水素原子又はニトロ基を示し、

R^5 は、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示し、

R^6 は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、メルカプト基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、アミノ基、モノーもしくはジ- C_1-C_6 アルキルアミノ基又は水酸基を示し、

R^7 及び R^8 は、各々独立に、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、メルカプト基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、アミノ基又はモノーもしくはジ- C_1-C_6 アルキルアミノ基を示し、

R^9 は、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、メルカプト基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、アミノ基、モノーもしくはジ- C_1-C_6 アルキルアミノ基又は水酸基を示し、

R^{10} 及び R^{11} は、各々独立に、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基又はモノーもしくはジ- C_1-C_6 アルキルアミノ基を示す。)

で表される基を示す。]

で表される含窒素芳香複素環化合物又はその薬理学上許容される塩の少なくとも一つを有効成分として含有するアミロイド蛋白線維化抑制剤。

18. 請求の範囲第2項乃至第15項から選択されるいずれか1項に記載の含窒素芳香複素環誘導体又はその薬理学上許容される塩を有効成分として含有するアミロイド蛋白線維化抑制剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/12265

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D237/20, 239/48, 239/50, 251/18, 251/52, A61K31/50,
31/505, 31/53, A61P25/28, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D237/20, 239/48, 239/50, 251/18, 251/52, A61K31/50,
31/505, 31/53

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/55093 A (Japan Tobacco Inc.), 02 August, 2001 (02.08.01), Full text & JP 2002-145840 A	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
19 December, 2002 (19.12.02)

Date of mailing of the international search report
14 January, 2003 (14.01.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D237/20, 239/48, 239/50, 251/18, 251/52, A61K31/50, 31/505, 31/53, A61P25/28, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D237/20, 239/48, 239/50, 251/18, 251/52, A61K31/50, 31/505, 31/53

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 01/55093 A (日本たばこ産業株式会社) 200 1.08.02, 文献全体 & JP 2002-145840 A	1-18

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19.12.02

国際調査報告の発送日

14.01.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492